

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-158144

(43) 公開日 平成11年(1999) 6月15日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

F I

C 0 7 D 207/38

C 0 7 D 207/38

A 6 1 K 31/00

6 0 3

A 6 1 K 31/00

6 0 3 K

6 0 3 L

6 0 3 N

31/40

31/40

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 47 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-258493

(22) 出願日 平成10年(1998) 9月11日

(31) 優先権主張番号 特願平9-255025

(32) 優先日 平9(1997) 9月19日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000102496

エスエス製薬株式会社

東京都中央区日本橋浜町2丁目12番4号

(72) 発明者 長尾 美宏

千葉県成田市園護台1147-18

(72) 発明者 昆野 富士子

千葉県印旛郡富里町日吉倉395 ミマスハイツ202

(72) 発明者 小竹 次郎

千葉県市川市宮久保3-14-5 ヤーマレヂデンス宮久保205

(74) 代理人 弁理士 有賀 三幸 (外4名)

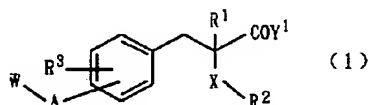
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】  $\alpha$ -置換フェニルプロピオン酸誘導体及びこれを含有する医薬

(57) 【要約】

【解決手段】 次の一般式 (1)

【化1】



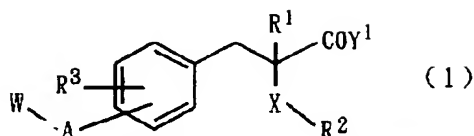
〔式中、Wは(置換)ラクタム環を示し、Aはアルキレン基又はアルキレンオキシ基等を示し、XはO、S、N H、CH<sub>2</sub>を示し、Y<sup>1</sup>はアミノ基、水酸基又はアルコキシ基を示し、R<sup>1</sup>はH又はアルキル基等を示し、R<sup>2</sup>はアルキル基又はフェニル基等を示し、R<sup>3</sup>はH、アルキル基又はアルコキシ基等を示す〕で表わされる $\alpha$ -置換フェニルプロピオン酸誘導体又はその塩、及びこれを有効成分とする医薬。

【効果】 優れた血糖低下作用及び脂質低下作用を有する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の一般式（1）

【化1】

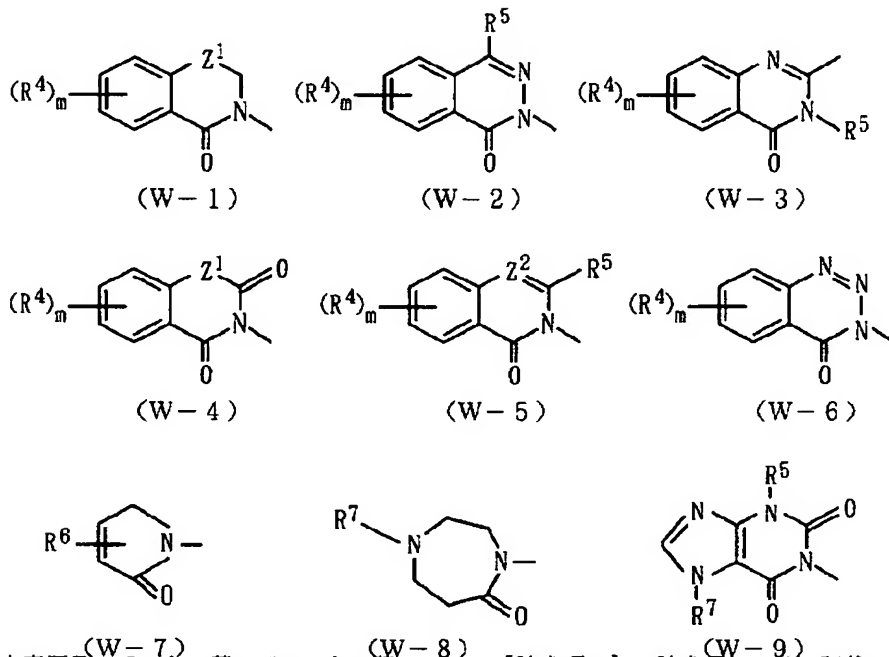


〔式中、Wは置換基を有していてもよい単環又は二環のラクタム環を示し、Aは水酸基が置換していてもよいアルキレン、アルキレンオキシ又はアルキレンカルボニル基を示し、XはO、S、NH又はCH<sub>2</sub>を示し、Y<sup>1</sup>はアミノ基、ヒドロキシアミノ基、ヒドロキシアルキルアミノ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、環状アミノ基、水酸基又は低級アルコキシ基を示し、R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシアルキル

基、アルコキシアルキル基、ハロゲンアルキル基又はCOY<sup>2</sup>（Y<sup>2</sup>はアミノ基、ヒドロキシアミノ基、ヒドロキシアルキルアミノ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、環状アミノ基、水酸基又は低級アルコキシ基を示す）を示し、R<sup>2</sup>は低級アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、ハロゲンアルキル基、COY<sup>2</sup>（Y<sup>2</sup>は前記と同じ）又は置換基を有していてもよいフェニル、ピリジルもしくはアラルキル基を示し、R<sup>3</sup>は水素原子、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲンアルキル基、アミノ基、水酸基又はアシル基を示す〕で表わされるα-置換フェニルプロピオン酸誘導体又はその塩。

【請求項2】 一般式（1）中のWが、（W-1）～（W-9）

【化2】



〔式中、R<sup>4</sup>は水素原子、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲンアルキル基、アミノ基、水酸基、シアノ基、カルバモイル基、アシル基、ニトロ基、カルボキシ基、スルホンアミド基又は置換基を有していてもよいフェニルもしくはベンジルオキシ基を示し、R<sup>5</sup>は水素原子、アルキル基又は置換基を有していてもよいアリール、アラルキルもしくはピリジル基を示し、R<sup>6</sup>は水素原子又は低級アルキル基を示し、R<sup>7</sup>は低級アルキル基、フェニル基又はアラルキル基を示し、Z<sup>1</sup>はO、S、CH<sub>2</sub>又はN（R<sup>5</sup>）（R<sup>5</sup>は前記と同じものを示す）を示し、Z<sup>2</sup>はN又はCHを示し、mは1～4の整数を示す〕で表わされる基から選ばれるものである請求項1記載のα-置換フェニルプロピオン酸誘導体又はその塩。

【請求項3】 請求項1又は2記載のα-置換フェニルプロピオン酸誘導体又はその塩を有効成分とする医薬。

【請求項4】 血糖低下剤である請求項3記載の医薬。

【請求項5】 脂質低下剤である請求項3記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、血糖及び脂質低下作用に優れるα-置換フェニルプロピオン酸誘導体又はその塩及びこれを有効成分とする医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】インスリン非依存型糖尿病（NIDDM）は、インスリンの標的組織でのインスリン抵抗性及び膵β細胞からのインスリン分泌不全により惹起される疾患である。現在、NIDDMを治療するために広く用

いられているスルホニルウレア剤やインスリンは、主にインスリン分泌不全を改善するものである。このうち、経口剤であるスルホニルウレア剤は、膵作用及び膵外作用に基づく強力な血糖低下作用を有するが、しばしば重篤な低血糖を惹き起こし、使用上の注意が必要である。

【0003】また、近年、NIDDMにおけるインスリン抵抗性の重要性が指摘されるようになり、インスリン分泌を刺激することなく、インスリンの標的組織におけるインスリン抵抗性を軽減することにより血糖低下作用を示す薬剤の開発が望まれるようになり、このような作用を有する化合物として、トログリタゾンやピオグリタゾン等のチアゾリジン誘導体が開発された（特開昭55-22636号公報、特開昭60-51189号公報、特開平6-157522号公報等）。これに加え同様な作用を有し、二環性ラクタム構造あるいは環状ウレタン構造を有するチアゾリジン誘導体もいくつか報告されている（特表平6-502144号公報、特表平6-502145号公報、特表平6-502146号公報等）。更に、チアゾリジン環を有しない誘導体も数多く報告されている（例えば、特開平3-170478号公報、特表平5-508054号公報等）。更にまた、血糖低下剤としてアリアルプロピオン酸誘導体も報告されている（WO91/19702、特開平8-325250号公報、特開平8-325263号公報、特開平8-325264号公報等）。

【0004】しかしながら、これらのインスリン抵抗性を軽減する化合物の血糖低下させる効果は十分ではなかった。一方、飽食や運動不足が慢性化した現代においては、高脂血症、肥満が問題となっており、これを治療する医薬が望まれている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明の目的は、優れた血糖低下作用及び脂質低下作用を有する新規化合物を提供することにある。

【0006】

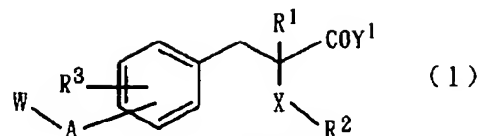
【課題を解決するための手段】斯かる実状に鑑み本発明者は、種々の化合物を合成し、その薬理作用を鋭意研究した結果、下記一般式（1）で表わされる $\alpha$ -置換フェニルプロピオン酸誘導体が優れた血糖低下作用及び脂質低下作用を有し、糖尿病、高脂血症、肥満症等の予防又は治療に有効であることを見出し、本発明を完成するに

至った。

【0007】すなわち、本発明は、次の一般式（1）

【0008】

【化3】



【0009】〔式中、Wは置換基を有していてもよい単環又は二環のラクタム環を示し、Aは水酸基が置換していてもよいアルキレン、アルキレンオキシ又はアルキレンカルボニル基を示し、XはO、S、NH又はCH<sub>2</sub>を示し、Y<sup>1</sup>はアミノ基、ヒドロキシアミノ基、ヒドロキシアルキルアミノ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、環状アミノ基、水酸基又は低級アルコキシ基を示し、R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、ハロゲンアルキル基又はCOY<sup>2</sup>（Y<sup>2</sup>はアミノ基、ヒドロキシアミノ基、ヒドロキシアルキルアミノ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、環状アミノ基、水酸基又は低級アルコキシ基を示す）を示し、R<sup>2</sup>は低級アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、ハロゲンアルキル基、COY<sup>2</sup>（Y<sup>2</sup>は前記と同じ）又は置換基を有していてもよいフェニル、ピリジルもしくはアラルキル基を示し、R<sup>3</sup>は水素原子、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲンアルキル基、アミノ基、水酸基又はアシル基を示す〕で表わされる $\alpha$ -置換フェニルプロピオン酸誘導体又はその塩を提供するものである。

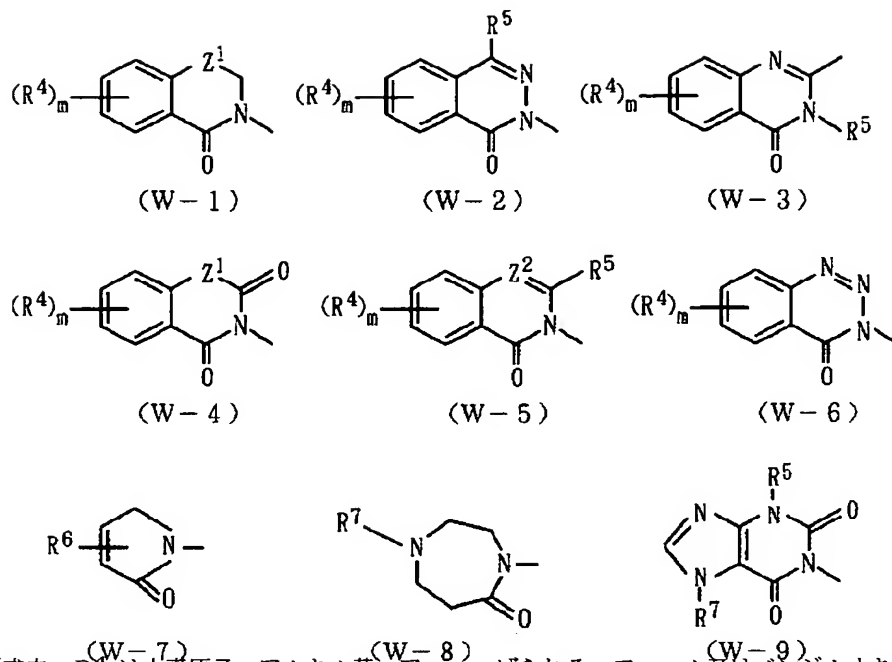
【0010】また、本発明は上記一般式（1）で表わされる $\alpha$ -置換フェニルプロピオン酸誘導体又はその塩を有効成分とする医薬を提供するものである。

【0011】

【発明の実施の形態】本発明の一般式（1）で表わされる $\alpha$ -フェニルプロピオン酸誘導体のWで示されるラクタム環としては、例えば次の（W-1）～（W-9）で表わされる基から選ばれるものが好ましい。

【0012】

【化4】



【0013】〔式中、 $R^4$ は水素原子、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲンアルキル基、アミノ基、水酸基、シアノ基、カルバモイル基、アシル基、ニトロ基、カルボキシル基、スルホンアミド基又は置換基を有していてもよいフェニルもしくはベンジルオキシ基を示し、 $R^5$ は水素原子、アルキル基又は置換基を有していてもよいアリール、アラルキルもしくはピリジル基を示し、 $R^6$ は水素原子又は低級アルキル基を示し、 $R^7$ は低級アルキル基、フェニル基又はアラルキル基を示し、 $Z^1$ はO、S、 $CH_2$ 又はN( $R^5$ )( $R^5$ は前記と同じものを示す)を示し、 $Z^2$ はN又はCHを示し、 $m$ は1~4の整数を示す]

【0014】上記式中、 $R^4$ 及び $R^5$ のアルキル基としては、炭素数1~8の直鎖又は分岐鎖のアルキル基が好ましく、例えば、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、 $i$ -プロピル基、 $n$ -ブチル基、 $sec$ -ブチル基、 $tert$ -ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基等が挙げられる。また、 $R^4$ のアルコキシ基としては、炭素数1~8の直鎖又は分岐鎖のアルコキシ基が好ましく、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、ヘプチルオキシ基、オクチルオキシ基等が挙げられる。ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。ハロゲンアルキル基としては、1~3個のハロゲン原子が置換した炭素数1~8のアルキル基が好ましく、例えばトリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、トリブロモメチル基等が挙げられる。アシル基としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基等の炭素数1~9のアルキルノイル基及びベンゾイル基等のアロイル基が挙

げられる。フェニル又はベンジルオキシ基の置換基としては、上記に例示したアルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲンアルキル基、アシル基の他、アミノ基、水酸基、シアノ基、カルバモイル基、ニトロ基、カルボキシル基、スルホンアミド基、フェニル基、ベンジルオキシ基等が例示される。

【0015】 $R^6$ 及び $R^7$ の低級アルキル基としては、炭素数1~6の直鎖又は分岐鎖のアルキル基が好ましく、例えば、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、 $i$ -プロピル基、 $n$ -ブチル基、 $i$ -ブチル基、 $sec$ -ブチル基が挙げられる。また、 $R^5$ のアリール基としては、フェニル基、ナフチル基等の炭素数6~14のアリール基が挙げられ、 $R^5$ 及び $R^7$ のアラルキル基としては、フェニル-C<sub>1-6</sub>アルキル基、例えばベンジル基、フェネチル基等が挙げられる。 $R^5$ のアリール、アラルキルもしくはピリジル基の置換基としては、 $R^4$ のフェニル基の置換基と同様のものが例示される。基Wとしては(W-1)、(W-2)、(W-4)、(W-5)が特に好ましい。

【0016】また、一般式(1)中の基Aとしては、1~5個の水酸基が置換していてもよい炭素数1~8の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基、1~5個の水酸基が置換していてもよい炭素数1~8の直鎖又は分岐鎖のアルキレンオキシ基、1~5個の水酸基が置換していてもよい炭素数2~9の直鎖又は分岐鎖のアルキレンカルボニル基が好ましい。Aの具体例としては、エチレン基、トリメチレン基、プロピレン基、テトラメチレン基、ブチレン基、エチレンオキシ基、トリメチレンオキシ基、2-ヒドロキシトリメチレンオキシ基、プロピレンオキシ基、ブチレンオキシ基、メチレンカルボニル基、エチレ

ンカルボニル基、トリメチレンカルボニル基等が挙げられるが、このうち、エチレン基、トリメチレン基、エチレンオキシ基、2-ヒドロキシトリメチレンオキシ基が特に好ましい。

【0017】Xで示される基としては、酸素原子が好ましい。また、Y<sup>1</sup>及びY<sup>2</sup>で示される基のうち、モノ又はジアルキルアミノ基、ヒドロキシアルキルアミノ基のアルキル基部分としては、炭素数1～6の直鎖又は分岐鎖のものが好ましく、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等が挙げられる。また環状アミノ基としては、4～7員の環状アミノ基、例えばピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、アゼチジニル基等が挙げられる。低級アルコキシ基としては、炭素数1～6の直鎖又は分岐鎖のアルコキシ基、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基が挙げられる。

【0018】R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の低級アルキル基としては、炭素数1～6の直鎖又は分岐鎖のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基が挙げられる。

【0019】R<sup>2</sup>のヒドロキシアルキル基としては、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル基が好ましく、例えばヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基等が挙げられる。R<sup>2</sup>のアルコキシアルキル基としては、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル基が好ましく、メトキシエチル基、エトキシエチル基、メトキシプロピル基等が挙げられる。R<sup>2</sup>のハロゲンアルキル基としては、1～3個のハロゲン原子が置換した炭素数1～6のアルキル基が好ましく、例えばトリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基等が挙げられる。

【0020】R<sup>2</sup>のアラルキル基としては、フェニル-C<sub>1-6</sub>アルキル基、例えばベンジル基、フェネチル基等が挙げられる。R<sup>2</sup>のフェニル、ビリジルもしくはアラキル基の置換基としては、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲンアルキル基、アシル基、アミノ基、水酸基、シアノ基、カルバモイル基、ニトロ基、カルボキシル基、スルホンアミド基、フェニル基、ベンジルオキシ基等が例示される。R<sup>1</sup>としては、水素原子が好ましい。R<sup>2</sup>としては低級アルキル基が好ましい。

【0021】R<sup>3</sup>のアルキル基としては、炭素数1～8の直鎖又は分岐鎖のアルキル基が好ましく、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基等が挙げられる。また、R<sup>3</sup>のアルコキシ基としては、炭素数1～8の直鎖又は分岐鎖のアルコキシ基が好ましく、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、ヘプチルオキシ基、オクチルオキシ基等が挙げられる。ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、ハロゲンアルキル基としては、1～3個のハロゲン原子が置換した炭素数1～8のアルキル基が好ましく、例えばトリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、トリプロモメチル基等が挙げられる。アシル基としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基等の炭素数1～9のアルカノイル基及びベンゾイル基等のアロイル基が挙げられる。R<sup>3</sup>としては水素原子が好ましい。

【0022】本発明の化合物(1)は、水和物等の薬学的に許容される各種溶媒和物も含まれ、また結晶多形のもの等も含まれる。更に本発明の化合物(1)は、不斉炭素有有するため立体異性体を有するが、これらすべてを含むものである。

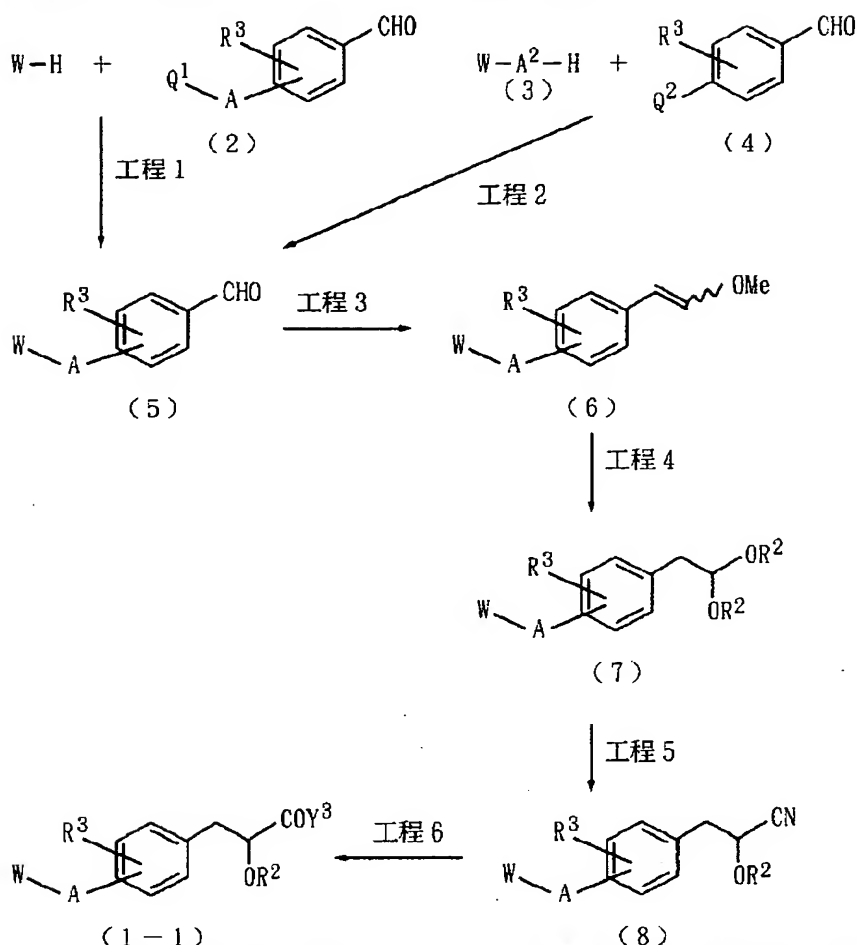
【0023】また本発明化合物(1)の塩としては、薬学的に許容される塩であれば特に制限されない。そのような塩の好ましい例としては、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩；炭酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機塩；メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩のような低級アルキルスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩；フマル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩等の有機酸塩；グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩及びナトリウム、カリウム、カルシウム等のアルカリ金属、アルカリ土類金属との塩を挙げることができる。

【0024】本発明化合物(1)は、例えば次の製造法1～8により製造することができる。

【0025】

【化5】

<製造法1>一般式(1)において、 $R^1=H$ ,  $X=O$ の場合



【0026】〔式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $W$ 及び $A$ は前記と同じものを示し、 $A^2$ は水酸基が置換していてもよいアルキレンオキシ基を示し、 $Y^3$ はアミノ基、水酸基又は低級アルコキシ基を示し、 $Q^1$ は脱離基、 $Q^2$ はハロゲン原子を示す。〕

すなわち、本発明化合物(1-1)は、一般式 $W-H$ で表わされる化合物に一般式(2)で表わされる化合物を反応させ、一般式(5)で表わされる化合物とする(工程1)。また、化合物(5)のうち、4-置換体は、一般式(3)で表わされる化合物と一般式(4)で表わされる化合物との反応によっても合成することができる(工程2)。

次いで、この化合物と(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロライドによるWittig反応を行い(工程3)、得られた一般式(6)で表わされる化合物を対応するアルコール類と反応させ、一般式(7)で表わされるアセタール誘導体とした(工程4)後、トリメチルシリルニトリルと反応させ、一般式(8)で表わされる化合物とする(工程5)。そして最後に、この化合物を加水分解あるいは、酸触媒存在下、アルコール類と反応させることにより本発明化合物(1

1)を製造することができる(工程6)。以下、各工程ごとに説明する。

#### 【0027】工程1

化合物(2)を適当な塩基及び溶媒の存在下、化合物 $W-H$ と反応させることにより化合物(5)を得ることができる。化合物(2)は、ヒドロキシアルコキシ基あるいはヒドロキシアルキル基で置換されたベンズアルデヒド誘導体の末端の水酸基をハロゲン化あるいはスルホン化することにより製造される。該ベンズアルデヒド誘導体は市販試薬として購入あるいは公知の方法(例えば、Journal of Heterocyclic Chemistry 6 243 (1969)、特開平8-92228号公報記載の方法)で合成が可能である。化合物(2)の脱離基( $Q^1$ )としては塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、あるいはメタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられ、特にメタンスルホニルオキシ基が好ましい。

【0028】化合物(2)と $W-H$ の反応に使用される塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カルシウム、

カリウム・t-ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム等が挙げられる。また、使用される溶媒は反応に影響を与えなければ特に制限されず、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン等の炭化水素類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチル- $\alpha$ -ピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類が利用される。反応は氷冷下ないし加熱還流下で行われ、最も好適にはジメチルホルムアミド中炭酸カリウム存在下、70～100℃で2～5時間程度加熱撹拌することにより行われる。

#### 【0029】工程2

出発原料である化合物(3)は、例えば、Journal of Medicinal Chemistry 11 1038(1968)；Journal of Medicinal Chemistry 38 130 (1995) 等に記載された方法で製造することができる。この化合物(3)を適当な塩基及び溶媒の存在下、p-ハロゲンベンズアルデヒド誘導体(4)と反応させることにより化合物(5)を得ることができる。p-ハロゲンベンズアルデヒド誘導体(4)のハロゲン原子Q<sup>2</sup>としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられ、特に、フッ素原子が好ましい。この反応に使用される塩基としては、水素化ナトリウム、カリウム・t-ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が挙げられ、また、使用される溶媒は、反応に影響を与えなければ特に制限されず、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン等の炭化水素類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチル- $\alpha$ -ピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類が利用される。反応は氷冷下ないし加熱還流下で行われ、反応時間は0.5～24時間程度である。最も好適には、化合物(3)と化合物(4)の混合物のジメチルスルホキシド溶液に、氷冷下、水素化ナトリウムを少量ずつ加えた後、室温程度の温度で1～3時間撹拌することにより行われる。

#### 【0030】工程3

化合物(5)を適当な塩基及び溶媒の存在下、市販試薬である(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロライドとのウィティッヒ(Wittig)反応を行い、化合物(6)を得ることができる(化合物(6)はE:Zの混合物として得られる)。反応に使用される塩

基としては、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、カリウム・t-ブトキシド、ナトリウムメトキシド等を挙げることができる。また、用いる溶媒は反応に影響を与えるものでなければ特に制限されず、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン等の炭化水素類；エタノール等のアルコール類が挙げられる。最も好適には、テトラヒドロフラン中フラスコ内でリチウムジイソプロピルアミドを調製し、反応温度-10～20℃で3～5時間程度撹拌することにより行われる。

#### 【0031】工程4

化合物(6)を酸触媒存在下、対応するアルコール類と反応させることにより化合物(7)を製造することができる。低沸点のアルコールの場合は、そのアルコールを溶媒として用い、高沸点のアルコールの場合は、溶媒として、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類を使用することができる。使用する酸触媒としては、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等が挙げられる。反応は加温ないし加熱還流下で行われ、反応時間は1～24時間程度である。

#### 【0032】工程5

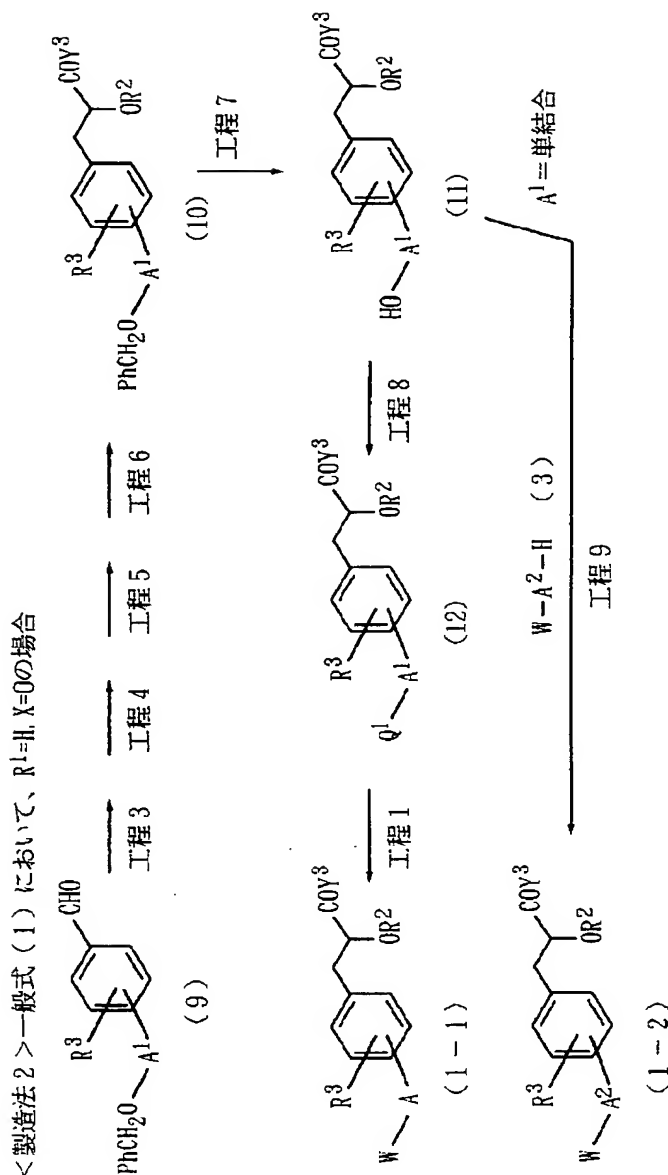
化合物(7)を三弗化ホウ素エーテラート触媒下、塩化メチレン中で過剰量のトリメチルシリルニトリルと反応させることにより化合物(8)を製造することができる。反応温度は、0～20℃で行い、反応時間は、0.5～2時間程度である。

#### 【0033】工程6

化合物(8)を通常、塩基性条件下で加水分解を行えば、本発明化合物(1-1)を製造することができる。使用する塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムを挙げることができる。また、反応溶媒は、エタノール-水の混合溶媒、ジオキサン-水の混合溶媒等を使用し、反応温度は80℃～還流温度で行い、反応時間は0.5～5時間程度である。また、対応するエステル誘導体は、本発明化合物(1-1)のY<sup>3</sup>=NH<sub>2</sub>を用い、1N-塩酸中、触媒量の四塩化チタン等のルイス酸存在下、アルコール類と加熱撹拌することにより製造することができる。

#### 【0034】

#### 【化6】



【0035】〔式中、 $W$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $Y^3$ 、 $A$ 、 $A^2$ 、 $Q^1$  は前記と同じものを示し、 $A^1$  は前記  $A$  又は単結合を示す。〕

【0036】すなわち、一般式 (9) で表わされるベンズアルデヒド誘導体を、前記製造法 1 に示した工程 3～工程 6 と同様に反応を行い、一般式 (10) で表わされる化合物とし、次いで保護基であるベンジル基を除去し、一般式 (11) で表わされる化合物とし (工程 7)、この化合物の末端水酸基を脱離基 ( $Q^1$ ) に変換した後 (工程 8)、工程 1 と同様の反応を行い、本発明化合物 (1-1) を得ることができる。また、一般式 (11) で表わされる化合物の内、 $A^1$  が単結合を表わす場合は、一般式 (3) で表わされる化合物と縮合反応を行い、本発明化合物 (1-2) を得ることができる

(工程 9)。以下、各工程ごとに説明する。

#### 【0037】工程 7

出発原料の化合物 (9) は市販試薬として購入あるいは公知の方法 (例えば、Journal of Heterocyclic Chemistry 6 243 (1969)、特開平 8-9 2228 号公報記載の方法) で合成し、これを前記製造法 1 の工程 3、4、5、6 と同様の方法で一般式 (10) の化合物に変換し、接触還元により一般式 (11) の化合物を製造することができる。この反応に使用する触媒としては、例えば、パラジウム-炭素、パラジウム-黒、水酸化パラジウム等のパラジウム触媒；酸化白金、白金黒等の白金触媒、ラネーニッケル等のニッケル触媒を挙げることができる。使用される溶媒は、反応に影響を与えなければ特に制限されず、例えば、メタノール、エタノール、ジオ



キサンの、ジメチルホルムアミド、酢酸、エタノール-酢酸混液等が挙げられる。また、反応は常圧ないし加圧下、室温ないし60～100℃程度の加熱下で行われる。

#### 【0038】工程8

化合物(12)は、ベンゼン環をヒドロキシアлкоキシ基、ヒドロキシアシル基あるいはヒドロキシアリノイル基で置換されたフェニルプロピオン酸誘導体(11)の末端の水酸基を塩基及び溶媒の存在下あるいは非存在下、ハロゲン化あるいはスルホン化することにより製造され、その脱離基( $Q^1$ )としては塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、あるいはメタンスルホンオキシ基、p-トルエンスルホンオキシ基、トリフルオロメタンスルホンオキシ基等が挙げられ、特にメタンスルホンオキシ基が好ましい。反応に使用する溶媒は、反応に影響を与えなければ特に制限されず、塩化メチレン、クロロホルム等のクロル系炭化水素；テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン等の炭化水素類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチル- $\alpha$ -ピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類が利用される。また、使用する塩基としては、ト

リエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム等を用いることができる。

【0039】この様にして得られた化合物(12)は、製造法1の工程1と同様の方法により、本発明化合物(1-1)とすることができる。

#### 【0040】工程9

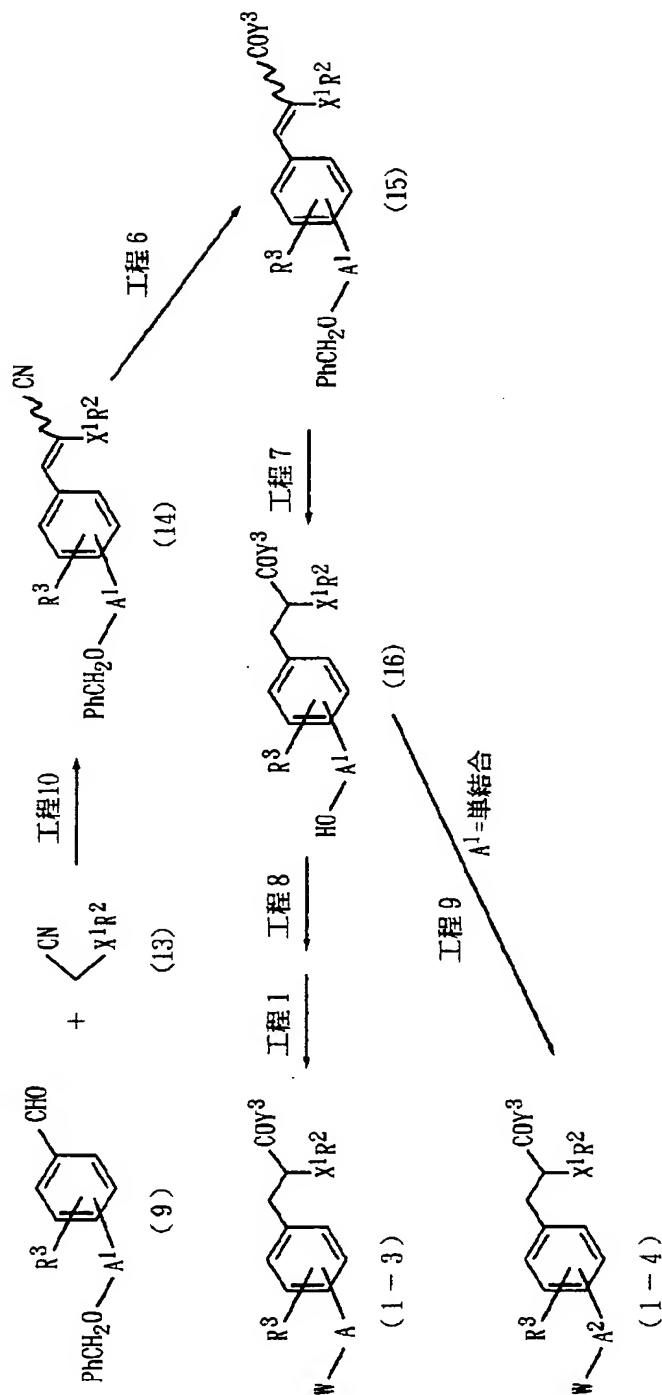
一般式(11)で表わされる化合物の内、 $A^1$ が単結合を表わす化合物は、前記製造法1で説明した一般式

(3)で表わされる化合物との光延反応(Organic Reaction 42 335)により本発明化合物(1-2)を得ることができる。具体的には、化合物(3)及び化合物(11)の塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、エーテル、ジオキサン、ジメチルホルムアミド等の溶液に各々1～3当量のトリフェニルホスフィンとアゾビスカルボン酸ジアルキル(ジメチル、ジエチル、ジイソプロピル)を加え、-5℃～加熱還流温度で1～24時間程度反応させることにより本発明化合物(1-2)とすることができる。

#### 【0041】

【化7】

<製造法3>一般式(1)において、 $R^1=H$ の場合



【0042】〔式中、 $W$ 、 $A$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $V^3$  は前記と同じものを示し、 $X^1$ は、 $O$ 、 $S$ 、 $CH_2$  を示す。〕

【0043】一般式(9)で示される化合物と一般式(13)で示される化合物を縮合させ一般式(14)の化合物とし(工程10)、この化合物を製造法2の工程6、及び工程7と同様の反応を行い、一般式(16)の

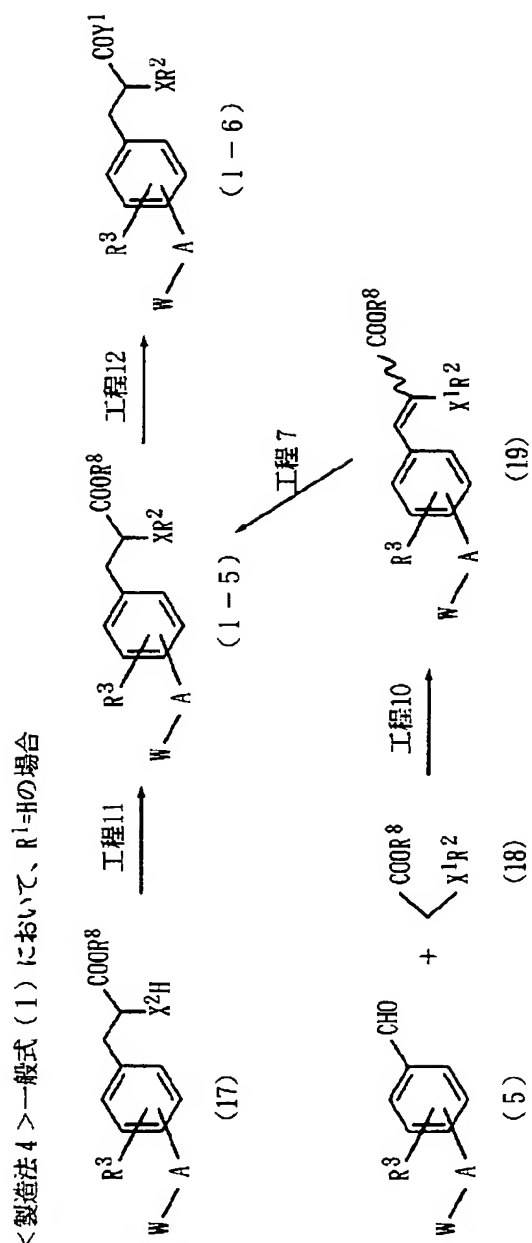
化合物を得ることができる。次いで、この化合物は、工程8、及び工程1と同様の方法により本発明化合物(1-3)に変換できる。また、一般式(16)の化合物の内、 $A^1$  が結合を表わす場合は、前記工程9と同様に光延反応により本発明化合物(1-4)を得ることができる。以下、工程10に関し、詳細に説明する。

【0044】工程10

出発原料である化合物(13)は、市販の試薬あるいは公知の方法(例えば、Organic Synthesis Collect Volume II 387;特開平6-136391号公報等)により製造することができ、この化合物と一般式(9)を適当な塩基あるいは触媒の存在下、縮合させ、一般式(14)の化合物(E:Zの混合物)を製造することができる。反応に使用する塩基としては、水素化ナトリウム、カリウムターブトキシド、ピリジン等を挙げることができる。また、触媒を用いる場合は、ピペリジン及び酢酸、ピペリジニウムアセテート又はピペリジニウムベンゾエート等を使用することができる。使用される溶媒としては、反応に影響を与えるものでなければ特に制限されず、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類;ベンゼン、トルエン等の炭化水素類;ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチル- $\alpha$ -ピロリドン等のアミド類;ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類が利用される。

【0045】

【化8】



【0046】〔式中、W、A、 $Y^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X^1$ 、 $A^2$ は前記と同じものを示し、 $R^8$ は低級アルキル基、 $X^2$ はO、NHを示す。〕

【0047】すなわち、一般式(17)で示される化合物を通常のアシル化の方法で本発明化合物(1-5)で示される化合物とし(工程11)、次いで加水分解あるいは各種アミノ体との反応により本発明化合物(1-6)を製造することができる(工程12)。また、化合物(5)と化合物(18)とを製造法3の工程10及び製造法2の工程7と同様な方法で本発明化合物(1-5)を得ることもできる。以下、各工程ごとに説明する。

#### 【0048】工程11

出発原料である一般式(17)で示される化合物は、公知の方法(例えば、Organic Synthesis Collect Volume III 586(1955); Journal of Chemical Society 1808(1951); Synthesis 793(1992); 特開平8-325263号公報等)で合成し、この化合物あるいはその塩をハロゲン化物(ヨウ化物、臭化物、塩化物)と反応させて本発明化合物(1-5)を得ることができる。この反応は、適当な溶媒中、塩基存在下で行われ、使用される溶媒としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、エトキシエタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル等を挙げることができる。また、用いる塩基としては、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水素化ナトリウム、水素

化カルシウム等が挙げられ、室温ないし加熱撹拌下で行われる。

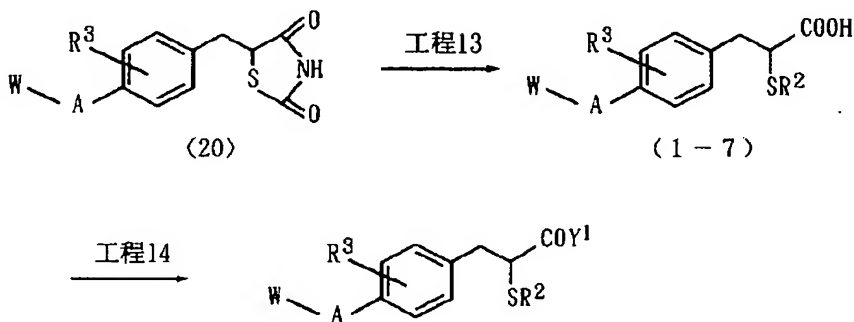
#### 【0049】工程12

本発明化合物(1-5)を適当な溶媒及び塩基の存在下、加水分解を行ない、本発明化合物(1-6)の内、対応するカルボン酸を得ることができる。また、本発明化合物(1-5)を溶媒の存在下あるいは非存在下、各種アミン類と反応させるか、若しくは前記カルボン酸を活性誘導体(例えば、酸ハライド、混合酸無水物等)に導いた後、各種アミン類と反応させることにより、本発明化合物(1-6)を製造することができる。加水分解に使用する溶媒及び塩基については、製造法1の工程6と同様の条件を使用することができる。

#### 【0050】

#### 【化9】

<製造法5>一般式(1)において、R=H, X=Sの場合



【0051】〔式中、W、A、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びY<sup>1</sup>は前記と同じものを示す〕

【0052】すなわち、一般式(20)で示される化合物を塩基性条件下で加水分解した後、対応するハロゲン化物と反応させることにより本発明化合物(1-7)を製造することができる(工程13)。更にこの化合物をカルボン酸の活性誘導体に導いた後各種アミン類あるいはアルコール類と反応させることにより本発明化合物(1-8)を製造することができる(工程14)。以下、各工程ごとに説明する。

#### 【0053】工程13

出発原料である一般式(20)(EP 0787727-A1)の化合物を塩基性条件下で加水分解した後、対応するハロゲン化物と反応させることにより本発明化合物(1-7)を製造することができる。具体的には、一般式(20)の化合物を15%水酸化ナトリウム水溶液中で穏やかに0.5~1時間、加熱還流した後、室温下、対応するハロゲン化物(ヨウ化物、臭化物、塩化物)のメタノール溶液を加え、1~3時間程度撹拌することにより本発明化合物(1-7)を得ることができ

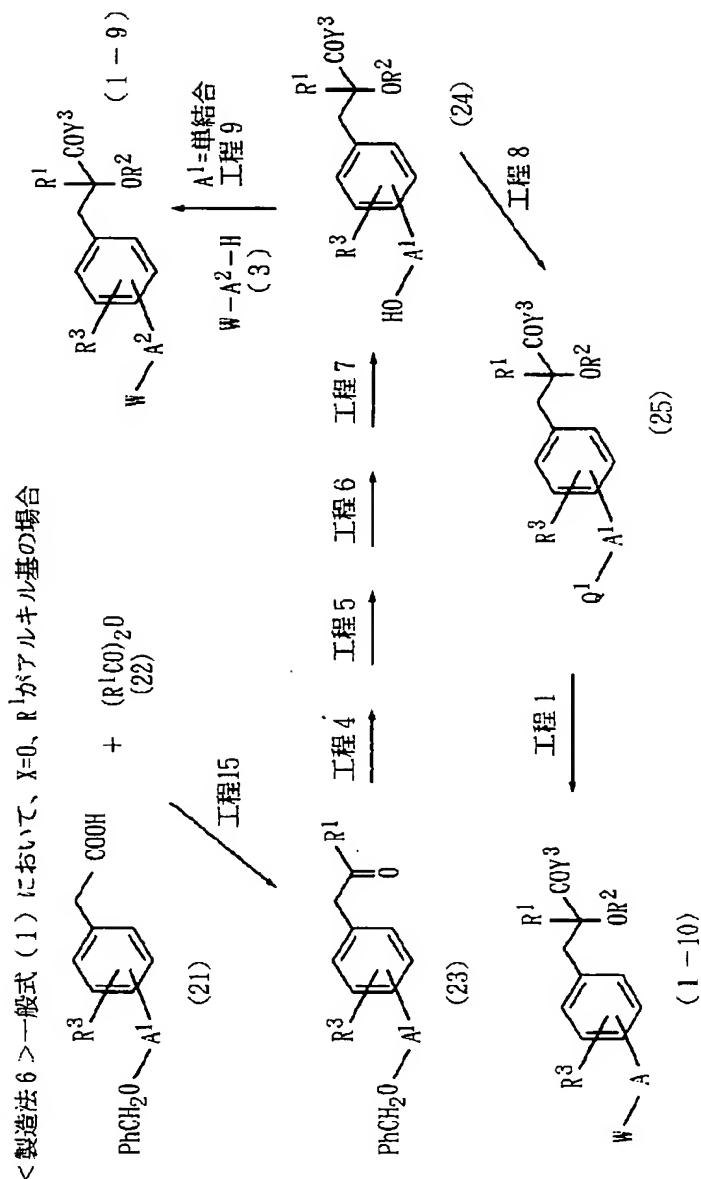
#### 【0054】工程14

本発明化合物(1-7)のカルボキシル基を通常の方法により、活性誘導体(例えば、酸ハライド、混合酸無水物等)に導いた後、各種アミン類あるいはアルコール類と反応させるかあるいは、本発明化合物(1-7)と各種アミン類あるいはアルコール類を適当な縮合剤の存在下、反応させることにより本発明化合物(1-8)を製造することができる。

【0055】使用する縮合剤としては例えば、カルボニルジイミダゾール、1-ヒドロキシー-2(1H)-ピリドン、N-ヒドロキシスクシンイミド、ジフェニルホスホリルアジド、N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド・ハイドロクロライド等が挙げられ、縮合剤の種類によっては適当な塩基、例えば、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基の存在下で反応を行う。

#### 【0056】

#### 【化10】



【0057】〔式中、W、A、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Q<sup>1</sup>は前記と同じものを示す。〕

【0058】すなわち、化合物(21)と化合物(22)を反応させ、化合物(23)とした後(工程15)、前記製造法2の工程4、5、6、7と全く同様の反応を行えば、化合物(24)を製造することができる。得られた化合物(24)は、前記製造法2の工程8と同様に、この化合物の末端酸基を脱離基(Q<sup>1</sup>)に変換した後工程1と同様の反応を行い、本発明化合物(1-10)を得ることができる。また、一般式(24)で表わされる化合物の内、A<sup>1</sup>が単結合を表わす場合は、前記製造法2の工程9と同様に一般式(3)で表わされる化合物と光延反応を行い、本発明化合物(1-9)を製造することができる。以下、工程15に関し、

詳細に説明する。

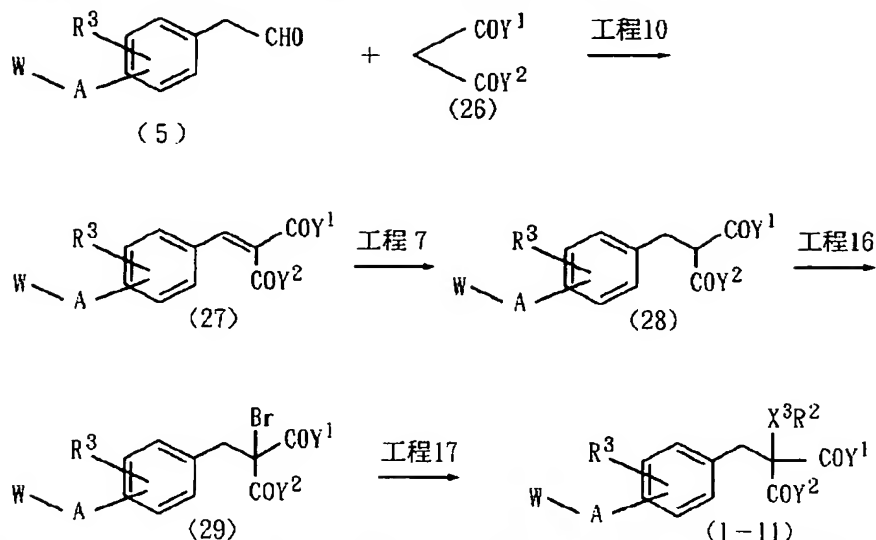
#### 【0059】工程15

出発原料である化合物(21)は、市販試薬を入手あるいは公知の方法(例えば、Journal of Organic Chemistry 21 1149(1956); Angewandte Chemie 80 364(1968)等)に従い、化合物(9)より製造することができる。この化合物(21)を文献記載の方法(例えば、Journal of American Chemical Society 72 1988(1950); Journal of American Chemical Society 73 4911(1951); Journal of Medicinal Chemistry 39 3897(1996)等)に従って、酸無水物(22)と塩基の存在下、加熱攪拌することにより化合物(23)を製造することができる。使用する塩基としては、ピリジン、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等を使用することができる。

【0060】

【化11】

<製造法7>一般式(1)において、 $R^1$ が基 $COY^2$ の場合



【0061】【式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、A及びWは前記と同じものを示し、 $X^3$ はO、S、NHを示す。】

【0062】すなわち、一般式(5)で示される化合物を一般式(26)で示されるマロン酸誘導体と前記製造法4の工程10と同様の反応により縮合させ、一般式

(27)で示される化合物とし、これを前記製造法2の工程7と同様の反応により還元反応を行い、一般式(28)で示される化合物に変換した後、ブロム化反応を行い、一般式(29)で示される化合物を製造することができる(工程16)。最後に各種求核試薬と反応させ、本発明化合物(1-11)を製造することができる。以下、工程16及び17に関し、詳細に説明する。

#### 【0063】工程16

公知の方法(例えば、Organic Synthesis Collect Volume III 705(1955)、Organic Synthesis Collect Volume I 245(1945)、Tetrahedron Letters 24 163(1983)等に記載の方法)に従って、一般式(28)で示される化

合物を適当な溶媒の存在下、臭素を反応させることにより、一般式(29)で示される化合物を製造することができる。使用される溶媒としては、酢酸、ジエチルエーテル、ジオキサン、四塩化炭素等を挙げることができる。

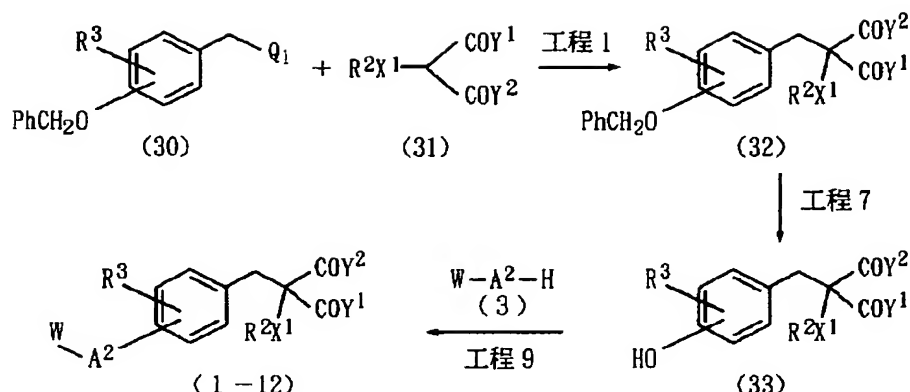
#### 【0064】工程17

一般式(29)で示される化合物を適当な溶媒及び塩基の存在下、各種アルコール類、アミン類、チオール類と反応させ、本発明化合物(1-11)を製造することができる。使用される溶媒としては反応に影響を与えなければ特に限定せず、各種アルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられ、塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水素化ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジン等が挙げられる。

【0065】

【化12】

< 製造法 8 >



【0066】(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X^1$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $A^2$ 、 $Q^1$ 及びWは前記と同じものを示す。)

【0067】すなわち、一般式(30)で示される化合物に一般式(31)で示される化合物を前記製造法1の工程1と同様の方法で反応させ、化合物(32)とした後、前記製造法2の工程7と同様に接触還元を行ない、化合物(33)とする。最後に化合物(3)と反応させ、本発明化合物(1-12)を製造することができる。上記した何れかの方法により得られた本発明化合物(1)は、必要により、通常分離精製の手段、例えば、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等により結晶又は液状物に単離することができる。また必要により、塩又は溶媒和物としてもよい。

【0068】本発明化合物(1)は、優れた血糖低下作用及び脂質低下作用を有し、糖尿病、高脂血症、肥満症等の予防又は治療のための医薬として有用である。

【0069】本発明の医薬の調製は、目的とする薬理作用、投与対象、投与目的、投与形態等に応じ、活性成分として有効な量の化合物(1)又はその塩を適当な公知の薬学的に許容される担体、例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、消滅剤、溶解補助剤、懸濁剤等を組み合わせ、製剤化することにより行われる。その投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤等による経口投与、注射剤、点眼剤、坐剤等の非経口投与を挙げることができる。本発明の医薬における、化合物(1)の投与量は、症状、年齢、体重、投与方法により異なるが、通常は、成人に対し一日0.1~1000mgを投与することができる。

【0070】尚、本発明化合物(1)は、ヒトに限らず、他の哺乳動物について獣医学的薬剤として利用することもできる。

【0071】

【実施例】次に、製造例、実施例、試験例を挙げ、本発明を更に具体的に説明するが、これらは単に例示であり本発明を何ら制約するものではない。

【0072】製造例1

4-[2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロフタラジン-2-イル)エトキシ]ベンズアルデヒド(化合物5)の製造

1-フタラジノン1.46g、4-[2-(メタンスルホニルオキシ)エトキシ]ベンズアルデヒド2.44g、炭酸カリウム2.07gの混合物にジメチルホルムアミド100mlを加え、油浴上85~90℃で4時間加熱攪拌した後、反応液を氷水中に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出し、水、次いで飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムにて精製し、クロロホルム溶出物をエーテルで結晶化し、無色結晶として標題化合物2.17g(73.8%)を得た。

【0073】 $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 4.52(2H, t), 4.68(2H, t), 7.00(2H, d), 7.71-7.86(5H, m), 8.19(1H, s), 8.44(1H, dd), 9.86(1H, s)

【0074】製造例2

4-[2-(4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズオキサジン-3-イル)エトキシ]ベンズアルデヒド(化合物5)の製造

2-(4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズオキサジン-3-イル)エタノール11.6g、p-フルオロベンズアルデヒド11.2gにジメチルスルホキシド100mlを加えて溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム(60% assay)3.6gを少量ずつ加えた後、室温で2.5時間攪拌した。その後、反応液を氷水中に注ぎ、析出した結晶を濾取し、水で洗浄し、減圧乾燥した粗結晶にエーテルを加え、加温攪拌した後、室温下、不溶の結晶を濾取、乾燥し、標題化合物無色結晶として15.4g(86.3%)得た。

【0075】 $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 3.99(2H, t), 4.36(2H, t), 5.37(2H, s), 6.97-7.01(3H, m), 7.12(1H, brt), 7.45(1H, ddd), 7.84(2H, d), 7.95(1H, ddd), 9.89(1H, s)

【0076】製造例3

2-[2-[4-(2-メトキシビニル)フェノキシ]

エチル}-1, 2-ジヒドロ-1-フタラジノン (化合物6) の製造

(メトキシメチル) トリフェニルホスホニウムクロライド13.71g (40mmol)、ジイソプロピルアミン4.22ml (30mmol) を無水テトラヒドロフラン100mlに懸濁し、-10℃で、1.58M n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液19ml (30mmol) を加え1時間攪拌した後、同温度で、4-{2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロフタラジン-2-イル) エトキシ} ベンズアルデヒド (化合物5) 5.88g (20mmol) をテトラヒドロフラン40mlに溶解して滴下し、-10℃~室温下で2時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水中に注ぎ込み、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムにて精製 (ヘキサン: 酢酸エチル= 4: 1) し、標題化合物 (E/Zの混合物) を淡黄色結晶として6.5g (99%) 得た。

【0077】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) 3.64(1.5H, s), 3.73(1.5H, s), 4.34-4.70(4H, m), 5.10(0.5H, d), 5.75(0.5H, d), 6.05(0.5H, d), 6.80-7.51(4.5H, m), 7.68-7.84(3H, m), 8.17(1H, s), 8.39-8.48(1H, m)

#### 【0078】製造例4

2-{2-[4-(2, 2-ジエトキシエチル) フェノキシ] エチル}-1, 2-ジヒドロ-1-フタラジノン (化合物7) の製造

2-{2-[4-(2-メトキシビニル) フェノキシ] エチル}-1, 2-ジヒドロ-1-フタラジノン (化合物6) 6.44g (20mmol)、p-トルエンスルホン酸水和物0.38g (2mmol) にエタノール200mlを加え、6時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルを加え、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去し、標題化合物を淡黄色油状物として7.2g (94.2%) 得た。

【0079】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) 1.15(6H, t), 2.85(2H, d), 3.34-3.75(4H, m), 4.32-4.72(5H, m), 6.84(2H, d), 7.10(2H, d), 7.69-7.85(3H, m), 8.18(1H, s), 8.34-8.50(1H, m)

#### 【0080】製造例5

2-エトキシ-3-{4-[2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロフタラジン-2-イル) エトキシ] フェニル} プロピオニトリル (化合物8) の製造

2-{2-[4-(2, 2-ジメトキシエチル) フェノキシ] エチル}-1, 2-ジヒドロ-1-フタラジノン (化合物7) 7.2g (18.8mmol) をジクロロメタン100mlに溶解し、室温下、トリメチルシリルニトリル7.52ml (56.4mmol)、三弗化ホウ素-エーテラート0.58ml (4.7mmol) を順次加え、1時間攪拌した。反応終了後、ジクロロメタンを加え、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗浄し、無水硫酸マグネシ

ウムにて乾燥後、減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムにて精製 (ヘキサン: 酢酸エチル= 4: 1) し、標題化合物を無色結晶として6.0g (88.0%) 得た。

【0081】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) 1.22(3H, t), 3.05(2H, d), 3.30-4.00(2H, m), 4.19(1H, t), 4.40-4.70(4H, m), 6.85(2H, d), 7.15(2H, d), 7.68-7.84(3H, m), 8.17(1H, s), 8.39-8.50(1H, m)

#### 【0082】製造例6

2-エトキシ-3-[4-(2-ヒドロキシエチル) フェニル] プロパンアミド (化合物11) の製造

2-エトキシ-3-[4-(2-ベンジルオキシエチル) フェニル] プロパンアミド (化合物10) 13.04g をエタノール150ml、酢酸30mlの混液に溶解し、これに10%パラジウムカーボン8gを加え、室温で4時間水素添加した。反応終了後、セライト濾過し、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (CHCl<sub>3</sub>: MeOH=100: 2) にて精製し、標題化合物を無色油状物として8.38g (88.6%) 得た。

【0083】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) 1.14(3H, t), 2.71-4.04(10H, m), 6.18(1H, brs), 6.52(1H, brs), 7.08-7.32(4H, m)

#### 【0084】製造例7

2-エトキシ-3-{4-[2-(メタンスルホニルオキシ) エチル] フェニル} プロパンアミド (化合物12) の製造

2-エトキシ-3-[4-(2-ヒドロキシエチル) フェニル] プロパンアミド (化合物11) 8.38g (35.3mmol)、トリエチルアミン4.29g (42.4mmol) を塩化メチレン80mlに溶解し、氷冷下、メタンスルホニルクロリド4.85g (42.4mmol) を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧留去し、標題化合物を無色結晶として8.44g (75.8%) 得た。

【0085】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) 1.14(3H, t), 2.78-3.64(9H, m), 3.81-4.05(1H, m), 4.41(2H, t), 5.74(1H, brs), 6.48(1H, brs), 7.08-7.23(4H, m)

#### 【0086】製造例8

3-[4-(ベンジルオキシ) フェニル]-2-メトキシ-2-プロペンニトリル (化合物14) の製造

4-ベンジルオキシベンズアルデヒド2.12g (10mmol)、メトキシアセトニトリル748mg (10mmol) をジメチルホルムアミド30mlに溶解し、室温にて水素化ナトリウム (60% assay) 480mg (12mmol) を加え、油浴上、110℃で1時間加熱攪拌した。反応終了後、氷水中に注ぎ込み、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラム



(ヘキサン：酢酸エチル＝１０：１)にて精製し、標題化合物(Ｅ／Ｚの混合物)を無色シロップとして１．５８ｇ(５９．７％)得た。

【００８７】<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>, δ) 3.76(1.5H, s), 3.90(1.5H, s), 5.09(2H, s), 6.14(0.5H, s), 6.53(0.5H, s), 6.95(1H, d), 6.98(1H, d), 7.10-7.40(5H, m), 7.51(1H, d), 7.58(1H, d)

#### 【００８８】実施例１

２-エトキシ-３-{４-[２-(１-オキソ-１, ２-ジヒドロフタラジン-２-イル)エトキシ]フェニル}プロパンアミド〔本発明化合物(１Ａ)〕の製造  
２-エトキシ-３-{４-[２-(１-オキソ-１, ２-ジヒドロフタラジン-２-イル)エトキシ]フェニル}プロピオニトリル(化合物８) 6.0g(16.5mmol)をエタノール200mlに溶解し、6N水酸化ナトリウム水溶液8.25ml(49.5mmol)を加えて1.5時間加熱還流した。反応終了後、反応物に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン：酢酸エチル＝４：１)で精製し、酢酸エチルより再結晶し、本発明化合物(１Ａ)を無色結晶として3.3g(52.5％)得た。

#### 【００８９】実施例２

実施例１と同様の方法により本発明化合物(１Ｄ)、(１Ｆ)、(１Ｈ)、(１Ｊ)、(１Ｋ)、(１Ｎ)、(１Ａb)、(１ＡC)、(１ＢG)、(１ＢU)、(１Ｂv)を製造した。

#### 【００９０】実施例３

２-エトキシ-３-{４-[２-(４-オキソ-３, ４-ジヒドロキナゾリン-３-イル)エチル]フェニル}プロパンアミド〔本発明化合物(１Ｑ)〕の製造  
４-キナゾリノン500mg(3.42mmol)、２-エトキシ-３-{４-[２-(メタンスルホニルオキシ)エチル]フェニル}プロパンアミド(化合物１２) 1.13g(3.42mmol)、炭酸カリウム1.42g(10.3mmol)をジメチルホルムアミド20mlに溶解し、80℃で2時間加熱攪拌した。冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去し、析出した結晶を濾取、エーテルで洗浄し得られた粗結晶をエタノールで再結晶し、本発明化合物(１Ｑ)を1.11g(87.6％)得た。

#### 【００９１】実施例４

実施例３と同様の方法により本発明化合物(１Ｅ)、(１Ｇ)、(１Ｉ)、(１Ｓ)、(１Ｔ)、(１Ｕ)、(１Ｖ)、(１Ｗ)、(１Ｘ)、(１Ｙ)、(１ＡF)、(１ＡI)、(１ＢR)を製造した。

#### 【００９２】実施例５

２-メトキシ-３-{４-[２-(４-オキソ-３, ４-ジヒドロ-２H-１, ３-ベンズオキサジン-３-イル)エトキシ]フェニル}プロパンアミド〔本発明化合物(１P)〕の製造

物(１P)〕の製造

２-(４-オキソ-３, ４-ジヒドロ-２H-１, ３-ベンズオキサジン-３-イル)エタノール794mg

(4.11mmol)、２-メトキシ-３-(４-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド802mg(4.11mmol)及びトリフェニルホスフィン1.13g(4.31mmol)をテトラヒドロフラン20mlに溶解し、氷冷下、ジエチルアゾジカルボキシレート(40％トルエン溶液) 1.88g(4.31mmol)を滴下し、室温にて一晩攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し、残渣にエーテルを加え、10％水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン：酢酸エチル＝４：１)にて精製し、本発明化合物(１P)を無色結晶として976mg(64.1％)得た。

#### 【００９３】実施例６

実施例５と同様の方法により本発明化合物(１R)、(１AH)、(１AJ)、(１AK)、(１AL)、(１AM)、(１AS)、(１AT)、(１AV)、(１AY)、(１AZ)、(１BE)を製造した。

#### 【００９４】実施例７

２-エチルアミノ-３-{４-[２-(４-オキソ-３, ４-ジヒドロ-２H-１, ３-ベンズオキサジン-３-イル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸エチル〔本発明化合物(１L)〕の製造  
２-アミノ-３-{４-[２-(４-オキソ-３, ４-ジヒドロ-２H-１, ３-ベンズオキサジン-３-イル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸エチル塩酸塩 1.05g(2.5mmol)をエタノール10mlに溶解し、ヨウ化エチル390mg(2.5mmol)ジイソプロピルエチルアミン323mg(2.5mmol)を滴下し、60℃で2日間攪拌した(その間、ヨウ化エチル、ジイソプロピルエチルアミンを各5mmol追加した)。反応終了後、溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルを加え、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムにて精製し、本発明化合物(１L)を無色油状物として627mg(60.8％)を得た。

#### 【００９５】実施例８

２-エチルアミノ-３-{４-[２-(４-オキソ-３, ４-ジヒドロ-２H-１, ３-ベンズオキサジン-３-イル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸〔本発明化合物(１M)〕の製造  
２-エチルアミノ-３-{４-[２-(４-オキソ-３, ４-ジヒドロ-２H-１, ３-ベンズオキサジン-３-イル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸エチル627mgにエタノール8mlを加えて溶解した液に1N水酸化ナトリウム水溶液5mlを加え、60℃で一晩攪拌した。反応終了をTLCを用いて確認し、反応液を減圧下

濃縮し、残渣に水を加え、3%塩酸を用いて中和した後、析出した結晶を濾取し、水洗後、乾燥し、本発明化合物(1M)を無色結晶の塩酸塩として640mg(定量的)得た。

#### 【0096】実施例9

実施例8と同様の方法により本発明化合物(1BA)、(1BB)、(1BF)を製造した。

#### 【0097】実施例10

2-エチルチオ-3-{4-[2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジーン-3-イル)エトキシ]フェニル}プロパン酸[本発明化合物(1O)]の製造

5-{4-[2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジーン-3-イル)エトキシ]ベンジル}-2,4-チアゾリジンジオン3.0gに15%水酸化ナトリウム水溶液60mlを加え、30分穏やかに、加熱還流した後、室温下、メタノール60mlを加え、次いでヨウ化エチル5.3gのメタノール溶液を滴下し、1.5時間攪拌した。その後、氷水中に反応液を加え、塩酸酸性とし、酢酸エチルにて抽出飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラム(クロロホルム:メタノール=50:1)にて精製し、ヘキサン:酢酸エチルより結晶化を行い、本発明化合物(1O)を無色結晶として600mg(19.9%)得た。

#### 【0098】実施例11

2-エトキシ-3-{4-[2-(1-オキソ-1,2-ジヒドロフタラジーン-2-イル)エトキシ]フェニル}プロパン酸[本発明化合物(1B)]の製造

2-エトキシ-3-{4-[2-(1-オキソ-1,2-ジヒドロフタラジーン-2-イル)エトキシ]フェニル}プロパンアミド[本発明化合物(1A)]12.5g(32.9mmol)をジオキサン148mlに溶解し、2N-塩酸16.5ml(32.9mmol)、触媒量のTiCl<sub>4</sub>を加え、110℃、6時間攪拌した。反応終了後、溶媒留去し、残渣にクロロホルムを加えて不溶物を濾去し、濾液を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン:酢酸エチル=2:3)で精製し、酢酸エチルより再結晶し、本発明化合物(1B)を無色結晶として5.23g(41.8%)得た。

#### 【0099】実施例12

実施例11と同様の方法により、本発明化合物(1AE)、(1BC)、(1BD)、(1BJ)、(1BK)、(1BL)、(1BS)を製造した。

#### 【0100】実施例13

2-エトキシ-3-{4-[2-(1-オキソ-1,2-ジヒドロフタラジーン-2-イル)エトキシ]フェニル}プロパン酸エチル[本発明化合物(1C)]の製造  
2-エトキシ-3-{4-[2-(1-オキソ-1,2-

-ジヒドロフタラジーン-2-イル)エトキシ]フェニル}プロパンアミド[本発明化合物(1A)]1.0g(2.62mmol)をエタノール30mlに溶解し、1N-塩酸2.6ml(2.6mmol)、触媒量のTiCl<sub>4</sub>を加え、5時間還流した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣にクロロホルムを加えて不溶物を濾去し、濾液を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン:酢酸エチル=2:3)で精製し、本発明化合物(1C)を無色油状物として0.2g(20.0%)得た。

#### 【0101】実施例14

実施例13と同様の方法により本発明化合物(1AN)、(1AO)、(1AP)、(1AQ)、(1AU)、(1AW)、(1AX)、(1BO)を製造した。

#### 【0102】実施例15

2-エトキシ-3-{4-[2-(1-オキソ-1,2-ジヒドロフタラジーン-2-イル)エトキシ]フェニル}プロパノヒドロキサム酸[本発明化合物(1AA)]の製造

2-エトキシ-3-{4-[2-(1-オキソ-1,2-ジヒドロフタラジーン-2-イル)エトキシ]フェニル}プロパン酸[本発明化合物(1B)]500mg(1.31mmol)をジメチルホルムアミド10mlに溶解し、カルボニルジイミダゾール233mg(1.44mmol)を加え、室温にて1時間攪拌した後、ヒドロキシルアミン塩酸塩200mg(2.88mmol)を加え、同温度で12時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチル:ヘキサン=3:2~4:1)で精製し、酢酸エチルとエーテルの混液により再結晶し、本発明化合物(1AA)を無色結晶として150mg(28.8%)得た。

#### 【0103】実施例16

実施例15と同様の方法により本発明化合物(1Z)、(1AD)、(1AG)、(1BH)、(1BP)を製造した。

#### 【0104】実施例17

2-エトキシ-3-{4-[2-(4-メチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロフタラジーン-2-イル)エトキシ]フェニル}プロパン酸エチル(本発明化合物1BI)の製造

2-エトキシ-3-{4-[2-(4-メチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロフタラジーン-2-イル)エトキシ]フェニル}プロパン酸エチル4.96g(11.75mmol)を酢酸エチル60mlに溶解し、10%Pd-C600mgを加え、10時間接触還元した。反応終了後、触媒を濾去し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにて精製し、本発明化合物(1BI)を無色結晶

として4.54g (91.2%) 得た。

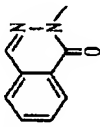
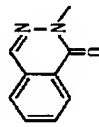
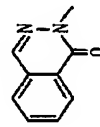
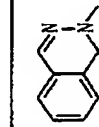
【0105】実施例18

実施例17と同様の方法により本発明化合物(1A R)、(1BM)、(1BN)、(1BQ)、(1BT)、(1BW)を製造した。以下に上記実施例で得られた化合物の構造及び物性データを下記の表に示す。表

中のW、A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X及びY<sup>1</sup>は一般式(1)中の記号を示す。また置換位置は、ベンゼン環上のW-A-の置換位置を示す。

【0106】

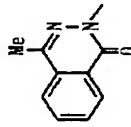
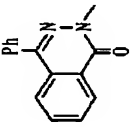
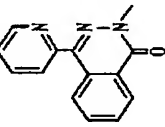
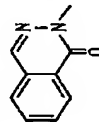
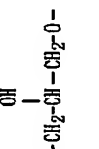
【表1】

No.	W	A	置換位置	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	m.p. (°C)	NMR(CDC l <sub>3</sub> , δ)
1A		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	Bt	H	O	NH <sub>2</sub>	128-129	1.11(3H, t), 2.85(1H, dd), 3.05(1H, dd), 3.38-3.52(2H, m), 3.85(1H, dd), 4.40(2H, t), 4.64(2H, t), 5.48(1H, br), 6.42(1H, br), 6.83(2H, d), 7.12(2H, d), 7.69-7.84(3H, m), 8.19(1H, s), 8.45(1H, dd)
1B		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	Bt	H	O	OH	113-115	1.15(3H, t), 2.91(1H, dd), 3.05(1H, dd), 3.38-3.61(2H, m), 4.02(1H, dd), 4.40(2H, t), 4.64(2H, t), 6.85(2H, d), 7.13(2H, d), 7.69-7.84(3H, m), 8.19(1H, s), 8.43-8.45(1H, m)
1C		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	Bt	H	O	OBt	oil	1.14(3H, t), 1.21(3H, t), 2.91-2.93(2H, m), 3.29-3.36(1H, m), 3.54-3.62(1H, m), 3.93(1H, dd), 4.14-4.18(2H, m), 4.40(2H, t), 4.64(2H, t), 6.84(2H, d), 7.12(2H, d), 7.69-7.84(3H, m), 8.18(1H, s), 8.43-8.45(1H, m)
1D		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	Bt	3-OMe	O	NH <sub>2</sub>	137-140	1.12(3H, t), 2.82(1H, dd), 3.07(1H, dd), 3.37-3.54(2H, m), 3.77(3H, s), 3.87(1H, dd), 4.45(2H, t), 4.67(2H, t), 5.50(1H, br), 6.45(1H, br), 6.74-6.78(2H, m), 6.90(1H, d), 7.69-7.84(3H, m), 8.19(1H, s), 8.43-8.45(1H, m)

【表2】

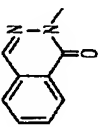
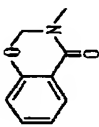
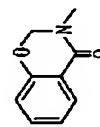
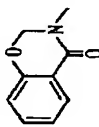
【0107】

[0108]

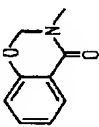
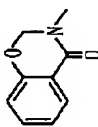
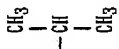
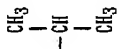
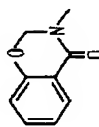
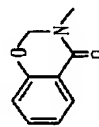
Na	W	A	置换 位置	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	m.p. (°C)	NMR(CDC l <sub>3</sub> , δ)
1E		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	Et	H	O	NH <sub>2</sub>	141-145	1.12(3H, t), 2.60(3H, s), 2.85(1H, dd), 3.06(1H, dd), 3.36-3.53(2H, m), 3.86(1H, dd), 4.39(2H, t), 4.60(2H, t), 5.42(1H, br), 6.42(1H, br), 6.84(2H, d), 7.12(2H, d), 7.74-7.84(3H, m), 8.46-8.48(1H, m)
1P		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	Et	H	O	NH <sub>2</sub>	87-88	1.11(3H, t), 2.83(1H, dd), 3.05(1H, dd), 3.32-3.52(2H, m), 3.85(1H, dd), 4.44(2H, t), 4.71(2H, t), 5.59(1H, brs), 6.42(1H, brs), 6.85(2H, d), 7.12(2H, d), 7.52-7.59(3H, m), 7.72-7.81(3H, m), 8.53-8.55(1H, m)
1G		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	Et	H	O	NH <sub>2</sub>	138-140	1.11(3H, t), 2.83(1H, dd), 3.05(1H, dd), 3.35-3.52(2H, m), 3.85(1H, dd), 4.45(2H, t), 4.73(2H, t), 5.51(1H, br), 6.41(1H, br), 6.84(2H, d), 7.12(2H, d), 7.40-7.43(1H, m), 7.76-7.90(4H, m), 8.42-8.45(1H, m), 8.50-8.53(1H, m), 8.75-8.77(1H, m)
1H			4	H	Et	H	O	NH <sub>2</sub>	104-106	1.14(3H, t), 2.86(1H, dd), 3.08(1H, dd), 3.40-3.55(2H, m), 3.80(1H, d), 3.89(1H, dd), 4.05-4.13(2H, m), 4.47-4.62(3H, m), 5.40(1H, br), 6.43(1H, br), 6.85(2H, d), 7.15(2H, d), 7.72-7.74(1H, m), 7.79-7.87(2H, m), 8.21(1H, s), 8.44(1H, d)

【表3】

【0109】

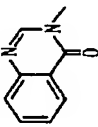
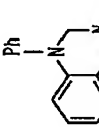
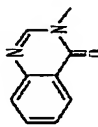
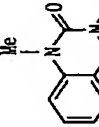
No.	W	A	置換 位置	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	m.p. (°C)	NMR(CDC l <sub>3</sub> , δ)
1I		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4	H	Et	H	O	NH <sub>2</sub>	146-149	1.13(3H, t), 2.86(1H, dd), 3.09-3.15(3H, m), 3.40-3.53(2H, m), 3.90(1H, dd), 4.43-4.47(2H, m), 5.53(1H, br), 6.44(1H, br), 7.18(2H, d), 7.20(2H, d), 7.68-7.83(3H, m), 8.16(1H, s), 8.42(1H, dd)
1J		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	Et	H	O	NH <sub>2</sub>	101-102	1.13(3H, t), 2.86(1H, dd), 3.07(1H, dd), 3.38-3.54(2H, m), 3.87(1H, dd), 3.95(2H, t), 4.18(2H, t), 5.3 (1H, brs), 5.37(2H, s), 6.40(1H, brs), 6.79(2H, d), 6.97(1H, dd), 7.09-7.14(1H, m), 7.15(2H, d), 7.42-7.46(1H, m), 7.95(1H, dd)
1K 【表4】		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	Et	H	O	OH	98-99	1.16(3H, t), 2.94(1H, dd), 3.06(1H, dd), 3.38-3.46(1H, m), 3.55-3.63(1H, m), 3.95(2H, t), 4.02(1H, dd), 4.17(2H, t), 5.37(2H, s), 6.80(2H, d), 6.97(1H, d), 7.10(1H, dt), 7.42-7.46(1H, m), 7.95(1H, dd)
1L		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	Et	H	NH	OH	Oil	1.06(3H, t), 1.15(3H, t), 2.48-2.58(1H, m), 2.60-2.67(1H, m), 2.82-2.93(2H, m), 3.46(1H, t), 3.94(2H, t), 4.09(2H, q), 4.17(2H, t), 5.36(2H, s), 6.79(2H, d), 6.96(1H, d), 7.07-7.12(3H, m), 7.43(1H, dt), 7.95(1H, dd)

[0110]

No.	W	A	置換 位置	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	m. p. (°C)	NMR(CDC l <sub>3</sub> , δ)
1M		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	Et	H	NH	OH	228-229 (H <sup>+</sup> salt)	0.99(3H, t), 2.38-2.49(1H, m), 2.50-2.55(1H, m), 2.72-2.83(2H, m), 3.26(1H, t), 3.72(2H, t), 4.03(2H, t), 4.81(2H, s), 6.74-6.77(3H, m), 6.97(1H, t), 7.09(2H, d), 7.30(1H, dt), 7.66(1H, dd), (D <sub>2</sub> O+NaOD)(H <sup>+</sup> salt)
1N		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H			O	NH <sub>2</sub>	82-83	0.95(3H, d), 1.11(3H, d), 2.80(1H, dd), 3.05(1H, dd), 3.45(1H, ddd), 3.92(1H, dd), 3.95(2H, t), 4.18(2H, t), 5.37(2H, s), 5.43(1H, br), 6.49(1H, br), 6.79(2H, d), 6.97(1H, d), 7.11(1H, dt), 7.16(2H, d), 7.42-7.46(1H, m), 7.95(1H, dd)
1D		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	Et	H	S	OH	71-72	1.22(3H, t), 2.61-2.68(2H, m), 2.89(1H, dd), 3.13(1H, dd), 3.47(1H, dd), 3.94(2H, t), 4.14(2H, t), 5.35(2H, s), 6.79(2H, d), 6.96(1H, d), 7.08-7.14(3H, m), 7.41-7.45(1H, m), 7.93(1H, dd)
1P		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	Me	H	O	NH <sub>2</sub>	142-143	2.89(1H, dd), 3.08(1H, dd), 3.34(3H, s), 3.81(1H, dd), 3.95(2H, t), 4.18(2H, t), 5.32(1H, brd), 5.37(2H, s), 6.32(1H, brd), 6.80(2H, d), 6.97(1H, dd), 7.11(1H, dt), 7.15(2H, d), 7.42-7.46(1H, m), 7.95(1H, dd)

【表5】

【01111】

No.	W	A	置換 位置	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	m.p. (°C)	NMR(CDC <sub>3</sub> , δ)
1Q		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	Et	H	O	NH <sub>2</sub>	156-157	1.02(3H, t), 2.70(1H, dd), 2.84(1H, dd), 3.22-3.30(1H, m), 3.39-3.47(1H, m), 3.72(1H, d), 4.26(2H, t), 4.37(2H, t), 6.81-6.85(2H, m), 7.04-7.11(4H, m), 7.55(1H, dd), 7.69(1H, dd), 7.83(1H, ddd), 8.17(1H, dd), 8.38(1H, s) (DMSO-d <sub>6</sub> )
1R		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	Et	H	O	NH <sub>2</sub>	amorphous	1.12(3H, t), 2.84(1H, dd), 3.06(1H, dd), 3.36-3.44(1H, m), 3.46-3.53(1H, m), 3.86(1H, dd), 3.90(2H, t), 4.15(2H, t), 5.18(2H, s), 5.45(1H, brs), 6.42(1H, brs), 6.61-6.64(2H, m), 6.90(1H, dd), 7.00(1H, dd), 7.09-7.11(2H, m), 7.14-7.18(3H, m), 7.29(1H, ddd), 7.32(2H, ddd), 8.02(1H, dd)
1S 【表6】		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4	H	Et	H	O	NH <sub>2</sub>	144-145	1.01(3H, t), 2.74(1H, dd), 2.91(1H, dd), 2.99(2H, t), 3.21-3.29(1H, m), 3.40-3.47 (1H, m), 3.77(1H, dd), 4.20(2H, t), 7.07-7.16(6H, m), 7.54(1H, ddd), 7.63(1H, dd), 7.81(1H, ddd), 8.13(1H, s), 8.18(1H, dd) (DMSO-d <sub>6</sub> )
1T		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	Et	H	O	NH <sub>2</sub>	134-135	1.03(3H, t), 2.71(1H, dd), 2.85(1H, dd), 3.21-3.31(1H, m), 3.41-3.48(1H, m), 3.53(3H, s), 3.74(1H, dd), 4.16(2H, t), 4.33(2H, t), 6.81-6.85(2H, m), 7.05-7.11(4H, m), 7.31(1H, dd), 7.78(1H, ddd), 8.07(1H, dd) (DMSO-d <sub>6</sub> )

[0112]

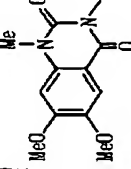
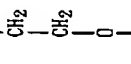
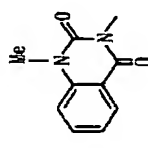
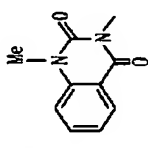
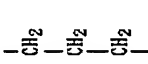
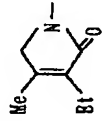
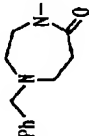
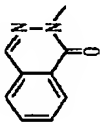
No	W	A	置換 位置	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	m.p. (°C)	NMR(CDC l <sub>3</sub> , δ)
IU			4	H	Et	H	O	NH <sub>2</sub>	183-184	1.03(3H, t), 2.71(1H, dd), 2.85(1H, dd), 3.22-3.32(1H, m), 3.41-3.48(1H, m), 3.55(3H, s), 3.74(1H, dd), 3.83(3H, s), 3.95(3H, s), 4.15(2H, t), 4.31(2H, t), 6.82-6.85(2H, m), 6.89(1H, s), 7.05-7.11(4H, m), 7.44(1H, s) (DMSO-d <sub>6</sub> )
IV		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4	H	Et	H	O	NH <sub>2</sub>	187-188	1.03(3H, t), 2.76(1H, dd), 2.83-2.87(2H, m), 2.91(1H, dd), 3.23-3.31(1H, m), 3.41-3.49(1H, m), 3.53(3H, s), 3.78(1H, dd), 4.12-4.16(2H, m), 7.08-7.19(6H, m), 7.45(1H, dd), 7.77(1H, ddd), 8.05(1H, dd) (DMSO-d <sub>6</sub> )
IW			4	H	Et	H	O	NH <sub>2</sub>	112-113	1.03(3H, t), 1.90(2H, quin), 2.61(2H, t), 2.73(1H, dd), 2.87(1H, dd), 3.25-3.50(5H, m), 3.77(1H, dd), 3.99(2H, t), 7.06-7.14(6H, m), 7.29(1H, ddd), 7.42(1H, dd), 7.76(1H, dd), 8.04(1H, dd) (DMSO-d <sub>6</sub> )

表 7

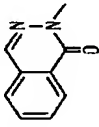
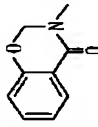
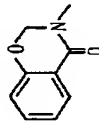
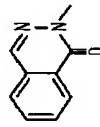



【0113】

№	W	A	置換 位置	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	m.p. (°C)	NMR (CDCl <sub>3</sub> , δ)
IX		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	Bt	H	O	NH <sub>2</sub>	131-132	1.06(3H, t), 1.14(3H, t), 1.97(3H, s), 2.27(2H, q), 2.84-2.90(1H, m), 3.05-3.09(1H, m), 3.39-3.55(2H, m), 3.81(2H, t), 3.91(1H, dd), 3.94(2H, s), 4.10(2H, t), 5.52(1H, br), 6.45(1H, br), 6.81(2H, d), 7.16(2H, d)
IV		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	Bt	H	O	NH <sub>2</sub>	oil	1.14(3H, t), 2.58-2.69(6H, m), 2.85(1H, dd), 3.10(1H, dd), 3.43-3.61(6H, m), 3.75(2H, t), 3.90(1H, dd), 4.08(2H, t), 5.45(1H, br), 6.45(1H, br), 6.78(2H, d), 7.17(2H, d), 7.26-7.34(5H, m)
IZ		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	Bt	H	O	NHMe	103-104	1.10(3H, t), 2.75(3H, d), 2.81(1H, dd), 3.06(1H, dd), 3.33-3.48(2H, m), 4.12(1H, dd), 4.40(2H, t), 4.64(2H, t), 6.44(1H, m), 6.83(2H, d), 7.08(2H, d), 7.69-7.84(3H, m), 8.18(1H, s), 8.43-8.45(1H, m)

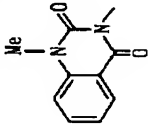
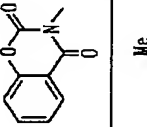
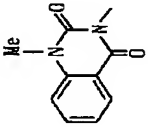
【表 8】

[0114]

Na	W	A	置換 位置	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	m.p. (°C)	NMR(CDC l <sub>3</sub> , δ)
1AA		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	Et	H	O	NHOH	145-148	1.09(3H, t), 2.83(1H, dd), 3.07(1H, dd), 3.34-3.49(2H, m), 4.00(1H, dd), 4.40(2H, t), 4.63(2H, t), 6.83(2H, d), 7.08(2H, d), 7.69-7.84(4H, m), 8.19(1H, s), 8.42-8.44(1H, m), 8.85(1H, s)
1AB		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	Et	3-OMe	O	NH <sub>2</sub>	160-161	1.13(3H, t), 2.84(1H, dd), 3.07(1H, dd), 3.39-3.53(2H, m), 3.80(3H, s), 3.87(1H, dd), 3.97(2H, t), 4.20(2H, t), 5.43(2H, s), 5.51(1H, brs), 6.45(1H, brs), 6.74-6.80(3H, m), 6.97(1H, dd), 7.10(1H, dt), 7.41-7.46(1H, m), 7.95(1H, dd)
1AC		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	Et	3-OMe	O	OH	82-83 (Na salt)	0.98(3H, t), 2.60(1H, dd), 2.84(1H, dd), 3.09-3.18(1H, m), 3.52-3.61(1H, m), 3.70(3H, s), 3.84(2H, t), 4.08(2H, t), 5.42(2H, s), 6.69(1H, dd), 6.82-6.86(2H, m), 7.05(1H, d), 7.13-7.16(1H, m), 7.52(1H, dt), 7.81(1H, dd), (Na salt DMSO-d <sub>6</sub> )
1AD		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	Et	H	O		oil	1.17(3H, t), 1.66-1.76(4H, m), 2.94-2.99(3H, m), 3.31-3.54(5H, m), 4.11(1H, t), 4.39(2H, t), 4.64(2H, t), 6.83(2H, d), 7.12(2H, d), 7.69-7.84(3H, m), 8.18(1H, s), 8.43-8.45(1H, m)

[0115]

[0115]

No.	W	A	置換 位置	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	m. p. (°C)	NMR(CDC l <sub>3</sub> , δ)
IAB		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	Et	H	O	OH	89-90	1.16(3H, t), 2.91(1H, dd), 3.05(1H, dd), 3.38-3.46(1H, m), 3.55-3.63(4H, m), 4.02(1H, dd), 4.25(2H, t), 4.53(2H, t), 7.10-7.14(2H, m), 7.20-7.29(2H, m), 7.69(1H, ddd), 8.24(1H, dd)
IAP		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	Et	H	O	NH <sub>2</sub>	172-173	1.03(3H, t), 2.72(1H, dd), 2.86(1H, dd), 3.24-3.31(1H, m), 3.41-3.49(1H, m), 3.74(1H, dd), 4.20(2H, t), 4.26(2H, t), 6.82(2H, d), 7.06(1H, brs), 7.10-7.12(3H, m), 7.41-7.46(2H, m), 7.80-7.84(1H, m), 8.00(1H, dd) (DMSO-d <sub>6</sub> )
IAG		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	Et	H	O	NH <sub>2</sub>	146-148	1.09(3H, t), 2.82(1H, dd), 3.07(1H, dd), 3.24-3.38(1H, m), 3.43-3.49(1H, m), 3.61(3H, s), 3.98(1H, dd), 4.25(2H, t), 4.53(2H, t), 6.82-6.85(2H, m), 7.08-7.10(2H, m), 7.18-7.29(2H, m), 7.69(1H, ddd), 8.23(1H, dd), 8.34(1H, br), 8.90(1H, brs)

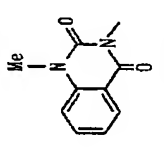
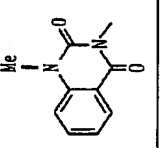
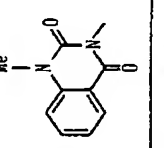
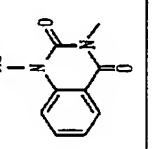
【表10】

[0116]

No.	W	A	置換位置	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	γ <sup>1</sup>	m.p. (°C)	NMR (CDCl <sub>3</sub> , δ)
1AH		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	O	NH <sub>2</sub>	155-156.5	1.05(3H, t), 2.74(1H, dd), 2.88(1H, dd), 3.21-3.37(3H, m), 3.42-3.50(1H, m), 3.59(3H, s), 3.76(1H, dd), 4.47(2H, t), 6.87-6.91(2H, m), 7.06(1H, brs), 7.13-7.15(3H, m), 7.48(1H, ddd), 7.59(1H, dd), 7.78(1H, ddd), 8.12(1H, dd) (DMSO-d <sub>6</sub> )
1AI		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub>	OH	165-168	1.07(3H, t), 2.16(1H, dd), 2.35(1H, dd), 2.65-2.76(2H, m), 2.91-2.94(1H, m), 3.53(3H, s), 3.96(2H, q), 4.16(2H, t), 4.33(2H, t), 6.69(1H, brs), 6.82-6.85(2H, m), 7.01-7.04(2H, m), 7.23(1H, brs), 7.31(1H, ddd), 7.45(1H, dd), 7.78(1H, ddd), 8.07(1H, dd) (DMSO-d <sub>6</sub> )
1AJ		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	H	O	OH	142-144	1.29(3H, t), 2.89(1H, dd), 3.10(1H, dd), 3.61(3H, s), 3.79(1H, d), 4.03(1H, d), 4.20-4.29(2H, m), 4.32(2H, t), 4.52(2H, t), 5.68(1H, brs), 6.04(1H, brs), 6.87-6.90(2H, m), 7.14-7.18(2H, m), 7.22(1H, dd), 7.27(1H, ddd), 7.70(1H, ddd), 8.22(1H, dd)
1AK		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	H	O	NH <sub>2</sub>	220-222	2.80(1H, dd), 2.96(1H, dd), 3.53(3H, s), 3.70-3.80(2H, m), 3.90(1H, dd), 4.16(2H, t), 4.33(2H, t), 6.82-6.86(2H, m), 6.90-7.18(5H, m), 7.31(1H, ddd), 7.46(1H, dd), 7.52(1H, brs), 7.79(1H, ddd), 8.07(1H, dd) (DMSO-d <sub>6</sub> )

【表11】

【0117】

No.	W	A	置換 位置	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	m. p. (°C)	NMR (CDCl <sub>3</sub> , δ)
1AL		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	CH <sub>2</sub> COOEt	H	O	NH <sub>2</sub>	138-139.5	1.17(3H, t), 2.81(1H, dd), 2.93(1H, dd), 3.53(3H, s), 3.97(1H, dd), 3.98(1H, d), 4.08(2H, q), 4.09(1H, d), 4.16(2H, t), 4.33(2H, t), 6.81-6.85(2H, m), 7.11-7.22(4H, m), 7.31(1H, dd), 7.45(1H, dd), 7.78(1H, dd), 8.07(1H, dd) (DMSO-d <sub>6</sub> )
1AM		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	O	NH <sub>2</sub>	144-146	2.74(1H, dd), 2.91(1H, dd), 3.35-3.50(4H, m), 3.53(3H, s), 3.81(1H, dd), 4.16(2H, t), 4.33(2H, t), 4.62(1H, t), 6.81-6.85(2H, m), 7.10-7.13(3H, m), 7.24(1H, brs), 7.31(1H, dd), 7.45(1H, dd), 7.78(1H, dd), 8.07(1H, dd) (DMSO-d <sub>6</sub> )
1AN		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	COOMe	H	CH <sub>2</sub>	OMe	90-92	2.39(1H, dd), 2.52(1H, dd), 2.69(1H, dd), 2.81(1H, dd), 2.93-2.98(1H, m), 3.53(3H, s), 3.54(3H, s), 3.55(3H, s), 4.17(2H, t), 4.33(2H, t), 6.83-6.86(2H, m), 7.02-7.05(2H, m), 7.31(1H, dd), 7.45(1H, dd), 7.78(1H, dd), 8.07(1H, dd) (DMSO-d <sub>6</sub> )
1AO		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	CH <sub>2</sub> COOMe	H	O	OMe	102-103.5	2.87-2.97(2H, m), 3.53(3H, s), 3.59(3H, s), 3.61(3H, s), 4.08(1H, d), 4.16(2H, t), 4.19(1H, d), 4.26(1H, t), 4.33(2H, t), 6.82-6.85(2H, m), 7.08-7.11(2H, m), 7.31(1H, dd), 7.45(1H, dd), 7.78(1H, dd), 8.07(1H, dd) (DMSO-d <sub>6</sub> )

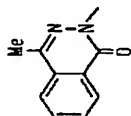
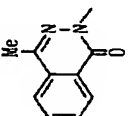
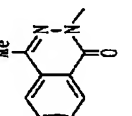
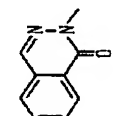

【表12】

【0118】

No.	W	A	醇換位置	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	m. p. (°C)	NMR (CDC l <sub>3</sub> , δ)
IAP		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	COOEt	H	CH <sub>2</sub>	ORt	oil	1.09(3H, t), 1.14(3H, t), 2.37(1H, dd), 2.49(1H, dd), 2.69(1H, dd), 2.80(1H, dd), 2.91-2.95(1H, m), 3.53(3H, s), 2.97-4.04(4H, m), 4.17(2H, t), 4.33(2H, t), 6.83-6.87(2H, m), 7.03-7.06(2H, m), 7.31(1H, ddd), 7.45(1H, dd), 7.78(1H, ddd), 8.07(1H, dd) (DMSO-d <sub>6</sub> )
IAQ		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	CH <sub>2</sub> COOEt	H	O	ORt	oil	1.11(3H, t), 1.17(3H, t), 2.92(2H, d), 3.53(3H, s), 4.02-4.25(9H, m), 4.33(2H, t), 6.82-6.85(2H, m), 7.09-7.12(2H, m), 7.31(1H, ddd), 7.45(1H, dd), 7.78(1H, ddd), 8.07(1H, dd)
IAR		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	O	OH	119-121	1.16(3H, t), 2.92(1H, dd), 3.05(1H, dd), 3.40-3.48(1H, m), 3.52-3.65(1H, m), 3.65(3H, s), 4.03(1H, dd), 4.26(2H, t), 4.54(2H, t), 6.81-6.85(2H, m), 7.09-7.14(2H, m), 7.43(1H, s), 7.51(1H, d), 8.37(1H, d)
IAS		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	CH <sub>2</sub> COOEt	H	O	NH <sub>2</sub>	116-118	1.16(3H, t), 2.55(3H, s), 2.80(1H, dd), 2.93(1H, dd), 3.97(1H, dd), 3.98(1H, d), 4.04(2H, q), 4.10(1H, d), 4.34(2H, t), 4.36(2H, t), 6.80-6.84(2H, m), 7.09-7.14(3H, m), 7.22(1H, brs), 7.89-7.95(3H, m), 8.30(1H, d) (DMSO-d <sub>6</sub> )

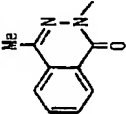

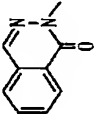

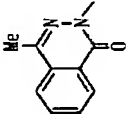

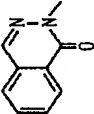

【表13】

【0119】

No.	W	A	置換 位置	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	m.p. (°C)	NMR (CDCl <sub>3</sub> , δ)
IAT		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	O	NH <sub>2</sub>	127-128.5	2.56(3H, s), 2.73(1H, dd), 2.90(1H, dd), 3.35-3.47(4H, m), 3.80(1H, dd), 4.34(2H, t), 4.46(2H, t), 4.62(1H, t), 6.80-6.83(2H, m), 7.09-7.12(3H, m), 7.24(1H, brs), 7.85-7.95(3H, m), 8.30(1H, d) (DMSO-d <sub>6</sub> )
IAU		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	CH <sub>2</sub> COOMe	H	O	OMe	oil	2.55(3H, s), 2.90-2.92(2H, m), 3.58(3H, s), 3.61(3H, s), 4.08(1H, d), 4.19(1H, d), 4.25(1H, t), 4.34(2H, t), 4.46(2H, t), 6.81- 6.84(2H, m), 7.07-7.10(2H, m), 7.84-7.95 (3H, m), 8.28-8.31(1H, m) (DMSO-d <sub>6</sub> )
IAY		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	CH <sub>2</sub> COOEt	H	O	OEt	oil	1.10(3H, t), 1.16(3H, t), 2.55(3H, t), 2.91(2H, d), 4.01-4.11(5H, m), 4.17(1H, d), 4.22(1H, t), 4.34(2H, t), 4.46(2H, t), 6.81-6.84(2H, m), 7.07-7.11(2H, m), 7.85- 7.89(1H, m), 7.94-7.95(2H, m), 8.29-8.31 (1H, m) (DMSO-d <sub>6</sub> )
IAX		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H		H	O	OMe	104-105	3.12-3.20(2H, m), 3.69(3H, s), 4.39(2H, t), 4.63(2H, t), 4.71-4.75(1H, m), 6.79-6.96 (5H, m), 7.15-7.26(4H, m), 7.67-7.83(3H, m), 8.17(1H, s), 8.42-8.45 (1H, m)

【表14】

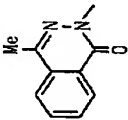

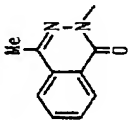
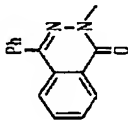
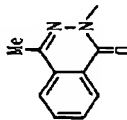

【0120】

No.	W	A	图换位置	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	m. p. (°C)	NMR (CDCl <sub>3</sub> , δ)
1AX		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H		H	O	OMe	138-140	2.58(3H, s), 3.10-3.20(2H, m), 3.69(3H, s), 4.38(2H, t), 4.59(2H, t), 4.72-4.75(1H, m), 6.79-6.96(5H, m), 7.15-7.26(4H, m), 7.73-7.83(3H, m), 8.45-8.48(1H, m)
1AY		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H		H	O	OBt	oil	1.16(3H, t), 3.15(2H, d), 4.11-4.71(7H, m), 6.76-7.23(9H, m), 7.67-7.76(3H, m), 8.15(1H, s), 8.30-8.50(1H, m)
1AZ		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H		H	O	OBt	oil	1.17(3H, t), 2.56(3H, s), 3.15(2H, d), 4.03-4.78(7H, m), 6.76-7.26(9H, m), 7.70-7.78(3H, m), 8.40-8.50(1H, m)
1BA		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H		H	O	OH	60-62	3.19(2H, d), 4.37(2H, t), 4.63(2H, t), 4.78(1H, t), 5.50(1H, br), 6.82-6.97(5H, m), 7.20-7.26(4H, m), 7.67-7.83(3H, m), 8.18(1H, s), 8.42-8.44(1H, m)

【表15】

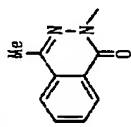

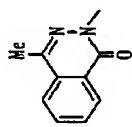
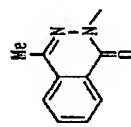
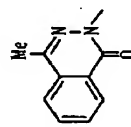


【0121】

No	W	A	置換位置	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	m.p. (°C)	NMR (CDCl <sub>3</sub> , δ)
1BB		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H		H	O	OH	155-159	2.57(3H, s), 3.18(2H, d), 4.35(2H, t), 4.58(2H, t), 4.76(1H, t), 6.82-6.95(5H, m), 7.16-7.26(4H, m), 7.72-7.80(3H, m), 8.44-8.46(1H, m)
1BC		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	O	OR	107-109	1.15(3H, t), 2.59(3H, s), 2.89-3.06(2H, m), 3.36-3.60(2H, m), 4.01-4.03(1H, m), 4.38(2H, t), 4.60(2H, t), 6.84-6.87(2H, m), 7.11-7.14(2H, m), 7.74-7.84(3H, m), 8.46-8.48(1H, m)
1BD		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	O	OH	114-118	1.14(3H, t), 2.88-3.06(2H, m), 3.36-3.61(2H, m), 3.99-4.02(1H, m), 4.44(2H, t), 4.71(2H, t), 6.85(2H, d), 7.12(2H, d), 7.52-7.59(5H, m), 7.72-7.81(3H, m), 8.53-8.55(1H, m)
1BE		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	COOEt		H	O	OR	87-88	1.14(6H, t), 2.61(3H, s), 3.56(2H, s), 4.16(4H, q), 4.39(2H, t), 4.61(2H, t), 6.82-6.84(2H, m), 6.97-7.04(3H, m), 7.09-7.11(2H, m), 7.24-7.29(2H, m), 7.77-7.84(3H, m), 8.48-8.50(1H, m)

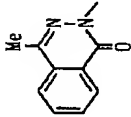
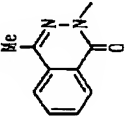
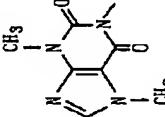
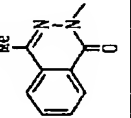
【表16】

【0122】

No	W	A	取代位置	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Y <sup>1</sup>	m.p. (°C)	NMR (CDCl <sub>3</sub> , δ)
1BF		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	COOEt		H	OH	70-73	1.04(3H, t), 2.59(3H, s), 3.53(2H, s), 4.09-4.18(2H, m), 4.35(2H, t), 4.57(2H, t), 6.30(1H, br), 6.73-7.26(9H, m), 7.73-7.83(3H, m), 8.42-8.44(1H, m)
1BG		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	3	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	OH	120-122	1.16(3H, t), 2.61(3H, s), 2.95-3.09(2H, m), 3.41-3.62(2H, m), 4.06-4.09(1H, m), 4.41-4.44(2H, m), 4.57-4.61(2H, m), 6.80-6.86(3H, m), 7.15-7.19(1H, m), 7.76-7.85(3H, m), 8.46-8.48(1H, m)
1BH		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	3	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>	91-92	1.11(3H, t), 2.60(3H, s), 2.83-2.88(1H, m), 3.07-3.11(1H, m), 3.36-3.53(2H, m), 3.90-3.93(1H, m), 4.40(2H, t), 4.60(2H, t), 5.46(1H, br), 6.48(1H, br), 6.79-6.84(3H, m), 7.14-7.18(1H, m), 7.75-7.84(1H, m), 8.46-8.48(1H, m)
1BI		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	OH	54-56	1.15(3H, t), 1.21(3H, t), 2.60(3H, s), 2.91-2.93(2H, m), 3.31-3.35(1H, m), 3.56-3.60(1H, m), 3.92-3.96(1H, m), 4.15(2H, q), 4.39(2H, t), 4.60(2H, t), 6.85(2H, d), 7.12(2H, d), 7.75-7.84(3H, m), 8.46-8.48(1H, m)

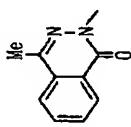
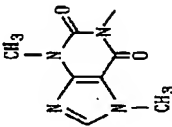
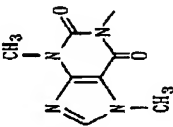
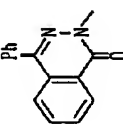
【表17】

【0123】

No	W	A	取代位置	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	m.p. (°C)	NMR(CDC <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , δ)
1BJ		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	O	OH	152-154	2.60(3H, s), 3.00-3.11(2H, m), 3.67-3.72(1H, m), 3.95-4.00(1H, m), 4.17-4.20(1H, m), 4.39(2H, t), 4.60(2H, t), 6.85(2H, d), 7.13(2H, d), 7.76-7.83(3H, m), 8.46-8.48(1H, m)
1BK		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCF <sub>3</sub>	H	O	OH	oil	2.60(3H, s), 2.84-2.90(1H, m), 3.12-3.17(1H, m), 3.39(3H, s), 3.39-3.55(4H, m), 4.02-4.05(1H, m), 4.39(2H, t), 4.60(2H, t), 6.86(2H, d), 7.14(2H, d), 7.76-7.83(3H, m), 8.46-8.48(1H, m)
1BL		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	O	OH	amorphous	1.16(3H, t), 2.90-3.08(2H, m), 3.41-3.47(1H, m), 3.55-3.59(1H, m), 3.57(3H, s), 3.99(3H, s), 3.99-4.04(1H, m), 4.21(2H, t), 4.45(2H, t), 6.85(2H, d), 7.13(2H, d), 7.55(1H, s)
1BM		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCF <sub>3</sub>	H	O	OMe	67-68	2.59(3H, s), 2.94-2.96(2H, m), 3.29(3H, s), 3.45-3.49(3H, m), 3.66-3.68(1H, m), 3.68(3H, s), 4.04-4.08(1H, m), 4.38(2H, t), 4.60(2H, t), 6.85(2H, d), 7.06(2H, d), 7.75-7.82(3H, m), 8.46-8.48(1H, m)

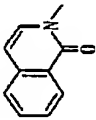
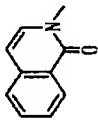
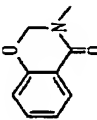
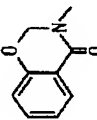
【表18】

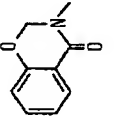
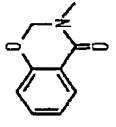
【0124】

No.	W	A	置換 位置	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	m.p. (°C)	NMR(CDCl <sub>3</sub> , δ)
1BN		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	O	OMe	111-112	2.58(3H, s), 2.93-3.06(2H, m), 3.62-3.72(1H, m), 3.72(3H, s), 3.93-4.03(1H, m), 4.13-4.16(1H, m), 4.39(2H, t), 4.60(2H, t), 6.85(2H, d), 7.10(2H, d), 7.74-7.83(3H, m), 8.46-8.48(1H, m)
1BO		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	O	OMe	88-89	1.15(3H, t), 2.93(2H, d), 3.23-3.58(2H, m), 3.58(3H, s), 3.89(3H, s), 3.89-4.09(1H, m), 4.00(3H, s), 4.05-4.55(4H, m), 6.82(2H, d), 7.12(2H, d), 7.52(1H, s)
1BP		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	O	NH <sub>2</sub>	oil	1.12(3H, t), 2.81-2.87(1H, m), 3.04-3.08(1H, m), 3.38-3.53(2H, m), 3.58(3H, s), 3.85-3.88(1H, m), 3.99(3H, s), 4.21(2H, t), 4.44(2H, t), 5.58(1H, br), 6.43(1H, br), 6.84(2H, d), 7.13(2H, d), 7.52(1H, s)
1BQ		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	O	OMe	oil	1.06-1.28(6H, m), 2.92(2H, d), 3.15-3.75(2H, m), 3.86-4.26(3H, m), 4.40-4.80(4H, m), 6.79-7.17(4H, m), 7.49-7.80(8H, m), 8.45-8.60(1H, m)

【表19】

【0125】  
【表20】

No	W	A	置換位置	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	m.p. (°C)	NMR (CDCl <sub>3</sub> , δ)
1BR		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	O	NH <sub>2</sub>	143-145	1.02(3H, t), 2.71(1H, dd), 2.85(1H, dd), 3.21-3.30(1H, m), 3.39-3.48(1H, m), 3.73(1H, dd), 4.25(2H, t), 4.33(2H, t), 6.62(1H, d), 6.82-6.85(2H, m), 7.03-7.11(4H, m), 7.47-7.52(2H, m), 7.63-7.72(2H, m), 8.23(1H, d) (DMSO-d <sub>6</sub> )
1BS		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	O	OH	79-80	1.02(3H, t), 2.78(1H, dd), 2.87(1H, dd), 3.21-3.33(1H, m), 3.46-3.57(1H, m), 3.91(1H, dd), 4.25(2H, t), 4.34(2H, t), 6.62(1H, d), 6.82-6.88(2H, m), 7.09-7.13(2H, m), 7.48-7.52(2H, m), 7.63-7.72(2H, m), 8.24(1H, dd), 12.25(1H, br) (DMSO-d <sub>6</sub> )
1BT		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	O	OMe	105-106	2.99-3.04(2H, m), 3.64-3.73(4H, m), 3.94-4.02(3H, m), 4.14-4.19(3H, m), 5.36(2H, s), 6.80(2H, d), 6.97(1H, dd), 7.09-7.14(3H, m), 7.44(1H, ddd), 7.95(1H, dd)
1BU		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	O	OH	105-107	3.01(1H, dd), 3.11(1H, dd), 3.67-3.72(1H, m), 3.93-4.00(3H, m), 4.14-4.21(3H, m), 5.36(2H, s), 6.80(2H, d), 6.97(1H, dd), 7.10(1H, ddd), 7.16(2H, d), 7.44(1H, ddd), 7.94(1H, dd)

Na	W	A	置換位置	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	m.p. (°C)	NMR (CDCl <sub>3</sub> , δ)
IBV		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	O	OH	94-96	2.90 (1H, dd), 3.16 (1H, dd), 3.37-3.47 (5H, m), 3.53-3.56 (1H, m), 3.66-3.67 (1H, m), 3.95 (2H, t), 4.04 (1H, dd), 4.18 (2H, t), 5.37 (2H, s), 6.81 (2H, d), 6.97 (1H, dd), 7.10 (1H, ddd), 7.17 (2H, d), 7.44 (1H, ddd), 7.95 (1H, dd)
IBW		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	4	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	O	OMe	87-88	2.95-2.98 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.45-3.50 (3H, m), 3.67-3.71 (4H, m), 3.95 (2H, t), 4.07 (1H, dd), 4.18 (2H, t), 5.37 (2H, s), 6.79 (2H, d), 6.97 (1H, d), 7.09-7.15 (3H, m), 7.44 (1H, ddd), 7.95 (1H, dd)

【0126】上記製造例及び実施例と同様の方法により、以下の化合物を製造できる。

【0127】2-メトキシ-3-〔4-〔2- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル) エトキシ〕フェニル〕プロパンアミド

2-メチルチオ-3-〔4-〔2- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル) エトキシ〕フェニル〕プロパンアミド

2-プロピルチオ-3-〔4-〔3- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル) プロボキシ〕フェニル〕プロパンアミド

2-プロボキシ-3-〔4-〔2- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル) エトキシ〕フェニル〕プロパンアミド

2-プロボキシ-3-〔4-〔3- (1-オキソ-1,

2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル) プロボキシ〕フェニル〕プロパンアミド

2-イソプロボキシ-3-〔4-〔2- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル) エトキシ〕フェニル〕プロパンアミド

2-イソプロボキシ-3-〔4-〔3- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル) プロピル〕フェニル〕プロパンアミド

2-フェノキシ-3-〔4-〔2- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル) エトキシ〕フェニル〕プロパンアミド

2-フェニルチオ-3-〔4-〔2- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル) エトキシ〕フェニル〕プロパンアミド

2-メチルアミノ-3-〔4-〔2- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル) エトキシ〕フェニル〕プロパンアミド

2-エチルアミノ-3-〔4-〔2- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル) エトキシ〕フェニル〕プロパンアミド

2-メチル-2-プロボキシ-3-〔4-〔2- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル) エトキシ〕フェニル〕プロパンアミド

2-メチル-2-プロピルチオ-3-〔4-〔2- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル) エトキシ〕フェニル〕プロパンアミド

2-メチル-2-プロピルアミノ-3-〔4-〔2- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル) エトキシ〕フェニル〕プロパンアミド

2-メチル-2-イソプロボキシ-3-〔4-〔3- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル) プロピル〕フェニル〕プロパンアミド

2-エトキシ-3-〔4-〔2- (6-メチル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル) エトキシ〕フェニル〕プロパンアミド

2-プトキシ-3-〔4-〔2- (4, 6-ジメチル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル) エトキシ〕フェニル〕プロパンアミド

2-エトキシ-3-〔4-〔2- (6-メトキシ-4-フェニル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル) プロボキシ〕フェニル〕プロパンアミド

2-エチルチオ-3-〔4-〔2- (6-メトキシ-4-フェニル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル) プロボキシ〕フェニル〕プロパンアミド

2-エチルアミノ-3-〔4-〔2- (6-メトキシ-4-フェニル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル) プロボキシ〕フェニル〕プロパンアミド

2-エトキシ-3-〔4-〔2- (6-メトキシ-4- (2-ピリジル) -1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-フ

タラジン-2-イル) プロボキシ] フェニル] プロパン  
アミド

2-メチルチオ-3- {4- {2- (6-メトキシ-4-  
- (2-ピリジル) -1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-  
フタラジン-2-イル) エトキシ] フェニル] プロパン  
アミド

2-メチルアミノ-3- {4- {2- (6-メトキシ-4-  
- (2-ピリジル) -1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-  
フタラジン-2-イル) エトキシ] フェニル] プロパ  
ンアミド

2-エトキシ-3- {4- {2- (6-メトキシ-4-  
- (4-ピリジル) -1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-フ  
タラジン-2-イル) エトキシ] フェニル] プロパンア  
ミド

2-エトキシ-3- {4- {3- (4-エチル-6-メ  
トキシ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-フタラジン-  
2-イル) ブトキシ] フェニル] プロパンアミド

N1-エチル-2- {4- {2- (1-オキソ-1, 2-  
ジヒドロ-フタラジン-2-イル) -1-メチルエト  
キシ] -3-メチルベンジル] -2-エトキシブタンア  
ミド

6-クロロ-2- {3- {4- (2-エトキシ-2-メ  
チル-3-オキソ-3-ピペリジノプロピル) フェニ  
ル] -2-メチル-3-オキソプロピル] -1, 2-ジ  
ヒドロ-1-フタラジノン

7-メチル-2- {3- {4- (2-エトキシ-2-メ  
チル-3-オキソ-3-ピペリジノプロピル) フェニ  
ル] -2-ヒドロキシプロピル] -1, 2-ジヒドロ-  
1-フタラジノン

2-メチルチオ-3- {4- {2- (1-オキソ-1,  
2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル) エトキシ] フェ  
ニル] プロパン酸エチル

2-イソプロボキシ-3- {4- {3- (1-オキソ-  
1, 2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル) プロピル]  
フェニル] プロパン酸メチル

2-フェノキシ-3- {4- {2- (1-オキソ-1,  
2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル) エトキシ] フェ  
ニル] プロパン酸プロピル

2-エチルアミノ-3- {4- {2- (1-オキソ-  
1, 2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル) エトキシ]  
フェニル] プロパン酸イソプロピル

【0128】 2-イソプロボキシ-3- {4- {3-  
(1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-フタラジン-2-イ  
ル) プロピル] フェニル] プロパン酸

2-イソプロピルチオ-3- {4- {2- (1-オキソ-  
1, 2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル) エトキ  
シ] フェニル] プロパン酸

2-イソプロピルアミノ-3- {4- {2- (1-オキ  
ソ-1, 2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル) エトキ  
シ] フェニル] プロパン酸

2-イソプロボキシ-3- {4- {4- (1-オキソ-  
1, 2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル) ブチル] フ  
ェニル] プロパン酸

2-フェノキシ-3- {4- {2- (1-オキソ-1,  
2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル) プロボキシ] フ  
ェニル] プロパン酸

2-プロボキシ-3- {4- {2- (5-メチル-4-  
オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズオキ  
サジン-3-イル) エトキシ] フェニル] プロパンアミ  
ド

2-エチルチオ-3- {4- {2- (5-メチル-4-  
オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズオキ  
サジン-3-イル) エトキシ] フェニル] プロパンアミ  
ド

2-エチルアミノ-3- {4- {2- (5-メチル-4-  
オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズオ  
キサジン-3-イル) エトキシ] フェニル] プロパンア  
ミド

2-エトキシ-3- {4- {2- (6-アセチル-4-  
オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズオキ  
サジン-3-イル) エトキシ] フェニル] プロパンアミ  
ド

2-ブトキシ-3- {4- {2- (6-ブチル-4-  
オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズオキ  
サジン-3-イル) エトキシ] フェニル] プロパンアミ  
ド

2-エチルチオ-3- {4- {2- (6-アミノ-4-  
オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズオキ  
サジン-3-イル) エトキシ] フェニル] プロパンアミ  
ド

2-エトキシ-3- {4- {3- (6-メトキシ-4-  
オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズオキ  
サジン-3-イル) プロボキシ] フェニル] プロパンア  
ミド

2-エトキシ-3- {4- {3- (7-メトキシ-4-  
オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズオキ  
サジン-3-イル) プロピル] フェニル] プロパンアミ  
ド

2-エトキシ-3- {4- {3- (7-メチル-4-オ  
キソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズオキサ  
ジン-3-イル) プロピル] フェニル] プロパンアミド

2-フェノキシ-3- {4- {3- (7-メチル-4-  
オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズオキ  
サジン-3-イル) プロピル] フェニル] プロパンアミ  
ド

2-エトキシ-3- {4- {3- (4-オキソ-3, 4-  
ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズオキサジン-3-イ  
ル) プロピル] フェニル] プロパン酸エチル

2-メトキシ-3- {4- {2- (4-オキソ-3, 4-  
ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズオキサジン-3-イ

ル) エトキシ] フェニル] プロパン酸プロピル  
 2-フェノキシ-3- {4- [3- (4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズオキサジン-3-イル) プロピル] フェニル] プロパン酸エチル  
 2-エトキシ-3- {4- [3- (7-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズオキサジン-3-イル) プロピル] フェニル] プロパン酸  
 2-エトキシ-3- {4- [3- (7-クロロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズオキサジン-3-イル) プロピル] フェニル] プロパン酸  
 2-ブトキシ-3- {4- [4- (7-クロロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズオキサジン-3-イル) ブトキシ] フェニル] プロパン酸  
 2-ベンジルオキシ-3- {4- [3- (7-シアノ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズオキサジン-3-イル) ブトキシ] フェニル] プロパン酸  
 【0129】 N1-エチル-3- {4- [4- (7-シアノ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズオキサジン-3-イル) ブトキシ] フェニル] -2-エトキシ-2-メチルプロパンアミド  
 N1, N1-ジメチル-3- {4- [2- (7-ベンジルオキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズオキサジン-3-イル) エトキシ] フェニル] -2-エトキシ-2-メチルプロパンアミド  
 N1, N1-ジエチル-3- {4- [4- (7-ベンジルオキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズオキサジン-3-イル) ブトキシ] フェニル] -2-エトキシ-2-メチルプロパンアミド  
 6-クロロ-3- {3- [4- (2-エトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-ピペリジノプロピル) フェニル] -2-メチル-3-オキソプロピル] -4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズオキサジン  
 2-エトキシ-3- {4- [2- (6-メチル-4-オキソ-1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル) エトキシ] フェニル] プロパンアミド  
 2-エチルチオ-3- {4- [2- (6-メチル-4-オキソ-1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル) エトキシ] フェニル] プロパンアミド  
 2-メトキシ-3- {4- [2- (1, 6-ジメチル-4-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル) エトキシ] フェニル] プロパンアミド  
 2-メチルアミノ-3- {4- [2- (1, 6-ジメチル-4-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル) エトキシ] フェニル] プロパンアミド  
 2-プロピルアミノ-3- {4- [3- (1, 6-ジメチル-4-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル) プロピル] フェニル] プロパンアミド

ド  
 2-プロピルチオ-3- {4- [3- (1, 6-ジメチル-4-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル) プロピル] フェニル] プロパンアミド  
 2-エトキシ-3- {4- [3- (1-エチル-6-メトキシ-4-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル) プロピル] フェニル] プロパンアミド  
 2-イソプロピルチオ-3- {4- [2- (1-エチル-6-メトキシ-4-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル) エトキシ] フェニル] プロパンアミド  
 【0130】 N1, N1-ジメチル-2- {4- [2- (1-メチル-4-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル) エトキシ] ベンジル] -2-エトキシブタンアミド  
 N1, N1-ジメチル-2- {4- [2- (1-メチル-4-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル) エトキシ] ベンジル] -2-エチルチオブタンアミド  
 2-エトキシ-3- {4- [2- (6-メチル-4-オキソ-1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル) エトキシ] フェニル] プロパン酸メチル  
 2-エトキシ-3- {4- [2- (1, 6-ジメチル-4-オキソ-1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル) エトキシ] フェニル] プロパン酸メチル  
 2-エチルチオ-3- {4- [2- (1-エチル-6, 7-ジメチル-4-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル) エトキシ] フェニル] プロパン酸イソプロピル  
 2-エチルアミノ-3- {4- [2- (1-エチル-6-メチル-4-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル) プロピル] フェニル] プロパン酸エチル  
 2-エトキシ-3- {4- [3- (1-エチル-6-メチル-4-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル) プロピル] フェニル] プロパン酸  
 2-エチルチオ-3- {4- [3- (1-エチル-6-メチル-4-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル) プロピル] フェニル] プロパン酸  
 2-エチルチオ-3- {4- [2- (1-エチル-6, 7-ジメチル-4-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル) エトキシ] フェニル] プロパン酸  
 2-メトキシ-3- {4- [2- (1-エチル-7-メトキシ-4-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル) エトキシ] フェニル] プロパン酸  
 2-プロポキシ-3- {4- [2- (1-エチル-8-



メチル-4-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル) エトキシ] フェニル] プロパン酸  
 2-イソプロボキシ-3- {4- [4- (1-エチル-6-メチル-4-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル) プロキシ] フェニル] プロパン酸  
 2-エチルチオ-3- {4- [2- (1-エチル-6-メチル-4-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル) プロボキシ] フェニル] プロパン酸  
 2-エチルアミノ-3- {4- [2- (1-エチル-6-メチル-4-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル) プロボキシ] フェニル] プロパン酸  
 2-エトキシ-3- {4- [4- (1, 7-ジメチル-4-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル) プタノイル] フェニル] プロパン酸  
 2-エトキシ-3- {4- [3- (1, 7-ジメチル-4-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル) プロパノイル] フェニル] プロパン酸  
 2-エチルチオ-3- {4- [4- (1, 7-ジメチル-4-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル) プタノイル] フェニル] プロパン酸  
 2-エチルアミノ-3- {4- [4- (1, 7-ジメチル-4-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル) プタノイル] フェニル] プロパン酸  
 【0131】 3- {3- [4- (2-カルボキシ-2-エトキシプロピル) フェノキシ] プロピル] -7-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-キナゾリンカルボン酸  
 2-イソプロボキシ-3- {4- [2- (4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズチアジン-3-イル) エトキシ] フェニル] プロパンアミド  
 2-エチルチオ-3- {4- [2- (4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズチアジン-3-イル) エトキシ] フェニル] プロパンアミド  
 2-エトキシ-3- {4- [2- (6-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズチアジン-3-イル) エトキシ] フェニル] プロパンアミド  
 N1, 2-ジメチル-2-エトキシ-3- {4- [2- (4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズチアジン-3-イル) エトキシ] フェニル] プロパンアミド  
 2-エトキシ-3- {4- [3- (4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズチアジン-3-イル) プロピル] フェニル] プロパンアミド  
 2-エチルアミノ-3- {4- [3- (4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズチアジン-3-イル) プロピル] フェニル] プロパンアミド  
 2-エトキシ-3- {4- [2- (4-オキソ-3, 4

-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズチアジン-3-イル) プロピル] フェニル] プロパン酸  
 2-エチルチオ-3- {4- [2- (4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズチアジン-3-イル) エトキシ] フェニル] プロパン酸  
 2-エチルアミノ-3- {4- [2- (4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズチアジン-3-イル) エトキシ] フェニル] プロパン酸  
 2-エトキシ-3- {4- [2- (1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル) エトキシ] フェニル] プロパンアミド  
 2-プロボキシ-3- {4- [2- (1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル) エトキシ] フェニル] プロパンアミド  
 2-エトキシ-3- {4- [3- (1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル) プロピル] フェニル] プロパンアミド  
 2-エチルチオ-3- {4- [2- (1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル) エトキシ] フェニル] プロパンアミド  
 2-エチルアミノ-3- {4- [2- (1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル) エトキシ] フェニル] プロパンアミド  
 N1, 2-ジメチル-2-エトキシ-3- {4- [2- (1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル) エトキシ] フェニル] プロパンアミド  
 【0132】 2-エトキシ-3- {4- [2- (1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル) エトキシ] フェニル] プロパン酸メチル  
 2-エトキシ-3- {4- [3- (1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル) プロピル] フェニル] プロパン酸イソプロピル  
 2-エトキシ-3- {4- [2- (1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル) エトキシ] フェニル] プロパン酸  
 2-メトキシ-3- {4- [3- (1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル) プロピル] フェニル] プロパン酸  
 2-イソプロボキシ-3- {4- [2- (3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エトキシ] フェニル] プロパンアミド  
 2-フェノキシ-3- {4- [2- (3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エトキシ] フェニル] プロパンアミド  
 2-プロボキシ-3- {4- [3- (3-エチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) プロピル] フェニル] プロパンアミド  
 2-イソプロピルチオ-3- {4- [2- (3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エトキシ] フェニル] プロパンアミド

2-イソプロポキシ-2-メチル-3-{4-[2-(1-ノチル-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)エトキシ]フェニ

2-プロポキシ-3-{4-[3-(2, 4-ジオキソ

-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズオキサジン  
 -3-イル) プロピル] フェニル] プロパン酸  
 2-エトキシ-2-メチル-3- {4- [3- (2, 4-  
 ジオキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズ  
 オキサジン-3-イル) プロピル] フェニル] プロパン  
 酸  
 2-エチルチオ-3- {4- [3- (2, 4-ジオキソ  
 -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズオキサジン  
 -3-イル) プロピル] フェニル] プロパン酸  
 2-エチルアミノ-3- {4- [3- (2, 4-ジオキ  
 ソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズオキサジ  
 ン-3-イル) プロピル] フェニル] プロパン酸  
 2-エトキシ-3- {4- [2- (2, 4-ジオキソ-  
 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズチアジン-3  
 -イル) エトキシ] フェニル] プロパンアミド  
 2-エトキシ-3- {4- [3- (2, 4-ジオキソ-  
 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズチアジン-3  
 -イル) プロピル] フェニル] プロパンアミド  
 2-エチルチオ-3- {4- [2- (2, 4-ジオキソ  
 -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズチアジン-  
 3-イル) エトキシ] フェニル] プロパンアミド  
 2-エチルアミノ-3- {4- [2- (2, 4-ジオキ  
 ソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズチアジン  
 -3-イル) エトキシ] フェニル] プロパンアミド  
 N1, 2-ジメチル-2-エトキシ-3- {4- [2-  
 (2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-  
 ベンズチアジン-3-イル) エトキシ] フェニル] プ  
 ロパンアミド  
 2-エトキシ-3- {4- [2- (2, 4-ジオキソ-  
 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズチアジン-3  
 -イル) エトキシ] フェニル] プロパン酸メチル  
 2-エチルチオ-3- {4- [2- (2, 4-ジオキソ  
 -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズチアジン-  
 3-イル) エトキシ] フェニル] プロパン酸プロピル  
 2-エトキシ-3- {4- [2- (2, 4-ジオキソ-  
 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズチアジン-3  
 -イル) エトキシ] フェニル] プロパン酸  
 2-エトキシ-3- {4- [3- (2, 4-ジオキソ-  
 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズチアジン-3  
 -イル) プロピル] フェニル] プロパン酸  
 2-エチルチオ-3- {4- [2- (2, 4-ジオキソ  
 -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズチアジン-  
 3-イル) エトキシ] フェニル] プロパン酸  
 2-エチルアミノ-3- {4- [2- (2, 4-ジオキ  
 ソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズチアジン  
 -3-イル) エトキシ] フェニル] プロパン酸  
 【0136】 2-イソプロボキシ-3- {4- [2-  
 (4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-3-イ  
 ル) エトキシ] フェニル] プロパンアミド  
 2-フェノキシ-3- {4- [2- (4-オキソ-3,

4-ジヒドロキナゾリン-3-イル) エトキシ] フェニ  
 ル] プロパンアミド  
 2-メチル-2-プロボキシ-3- {4- [3- (4-  
 オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-3-イル) プロ  
 ピル] フェニル] プロパンアミド  
 2-イソプロピルチオ-3- {4- [2- (4-オキシ  
 -3, 4-ジヒドロキナゾリン-3-イル) エトキシ]  
 フェニル] プロパンアミド  
 2-エチルアミノ-3- {4- [2- (4-オキシ-  
 3, 4-ジヒドロキナゾリン-3-イル) エトキシ] フ  
 ェニル] プロパンアミド  
 N1, 2-ジメチル-3- {4- [2- (4-オキシ-  
 3, 4-ジヒドロキナゾリン-3-イル) エトキシ] フ  
 ェニル] 2-エトキシプロパンアミド  
 2-エトキシ-3- {4- [2- (4-オキソ-3, 4-  
 ジヒドロキナゾリン-3-イル) エトキシ] フェニ  
 ル] プロパン酸メチル  
 2-イソプロピルチオ-3- {4- [2- (4-オキシ  
 -3, 4-ジヒドロキナゾリン-3-イル) エトキシ]  
 フェニル] プロパン酸エチル  
 2-エチルアミノ-3- {4- [2- (4-オキシ-  
 3, 4-ジヒドロキナゾリン-3-イル) エトキシ] フ  
 ェニル] プロパン酸エチル  
 2-エトキシ-3- {4- [2- (4-オキソ-3, 4-  
 ジヒドロキナゾリン-3-イル) エトキシ] フェニ  
 ル] プロパン酸  
 2-エトキシ-3- {4- [3- (4-オキソ-3, 4-  
 ジヒドロキナゾリン-3-イル) プロピル] フェニ  
 ル] プロパン酸  
 2-イソプロピルチオ-3- {4- [2- (4-オキシ  
 -3, 4-ジヒドロキナゾリン-3-イル) エトキシ]  
 フェニル] プロパン酸  
 2-エチルアミノ-3- {4- [2- (4-オキシ-  
 3, 4-ジヒドロキナゾリン-3-イル) エトキシ] フ  
 ェニル] プロパン酸  
 2-メチル-2-プロボキシ-3- {4- [3- (4-  
 オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-3-イル) プロ  
 ピル] フェニル] プロパン酸  
 【0137】 2-イソプロボキシ-3- {4- [2-  
 (1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-2-イ  
 ル) エトキシ] フェニル] プロパンアミド  
 2-フェノキシ-3- {4- [2- (1-オキソ-1,  
 2-ジヒドロイソキノリン-2-イル) エトキシ] フェ  
 ニル] プロパンアミド  
 2-メチル-2-プロボキシ-3- {4- [3- (1-  
 オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-2-イル) プ  
 ロピル] フェニル] プロパンアミド  
 2-イソプロピルチオ-3- {4- [2- (1-オキシ  
 -1, 2-ジヒドロイソキノリン-2-イル) エトキ  
 シ] フェニル] プロパンアミド

4-ジヒドロ-1, 2, 3-ベンズトリアジン-3-イル) エトキシ] フェニル} プロパン酸エチル  
2-エトキシ-2-メチル-3-{4-[2-(4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1, 2, 3-ベンズトリアジン-3-イル) エトキシ] フェニル} プロパン酸エチル  
【0138】 2-エトキシ-3-{4-[2-(4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1, 2, 3-ベンズトリアジン-3-イル) エトキシ] フェニル} プロパン酸  
2-エトキシ-3-{4-[3-(4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1, 2, 3-ベンズトリアジン-3-イル) プロピル] フェニル} プロパン酸  
2-イソプロポキシ-3-{4-[3-(4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1, 2, 3-ベンズトリアジン-3-イル) プロピル] フェニル} プロパン酸  
2-エチルチオ-3-{4-[2-(4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1, 2, 3-ベンズトリアジン-3-イル) エトキシ] フェニル} プロパン酸  
2-エチルアミノ-3-{4-[2-(4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1, 2, 3-ベンズトリアジン-3-イル) エトキシ] フェニル} プロパン酸  
2-エトキシ-2-メチル-3-{4-[2-(4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1, 2, 3-ベンズトリアジン-3-イル) エトキシ] フェニル} プロパン酸  
2-メトキシ-3-{4-[2-(3-エチル-4-メチル-2-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-1-ピロリル) エトキシ] フェニル} プロパンアミド  
2-イソプロポキシ-3-{4-[2-(3, 4-ジメチル-2-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-1-ピロリル) エトキシ] フェニル} プロパンアミド  
2-イソプロポキシ-3-{4-[3-(3-エチル-4-メチル-2-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-1-ピロリル) プロピル] フェニル} プロパンアミド  
2-イソプロピルチオ-3-{4-[3-(3-エチル-4-メチル-2-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-1-ピロリル) プロピル] フェニル} プロパンアミド  
2-イソプロピルアミノ-3-{4-[2-(3-エチル-4-メチル-2-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-1-ピロリル) エトキシ] フェニル} プロパンアミド  
2-メトキシ-3-{4-[2-(3-エチル-4-メチル-2-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-1-ピロリル) エトキシ] フェニル} プロパン酸エチル  
2-イソプロピルチオ-3-{4-[3-(3-エチル-4-メチル-2-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-1-ピロリル) プロピル] フェニル} プロパン酸メチル  
【0139】 2-メトキシ-3-{4-[2-(3-エチル-4-メチル-2-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-1-ピロリル) エトキシ] フェニル} プロパン酸  
2-イソプロポキシ-3-{4-[2-(3, 4-ジメチル-2-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-1-ピロリル) エトキシ] フェニル} プロパン酸

2-イソプロポキシ-3- {4- {3- (3-エチル-4-メチル-2-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-1-ピロリル) プロピル} フェニル} プロパン酸  
 2-イソプロピルチオ-3- {4- {3- (3-エチル-4-メチル-2-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-1-ピロリル) プロピル} フェニル} プロパン酸  
 2-イソプロピルアミノ-3- {4- {2- (3-エチル-4-メチル-2-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-1-ピロリル) エトキシ} フェニル} プロパン酸  
 2-エトキシ-3- {4- {2- (4-メチル-7-オキソ-1, 4-ジアゼパン-1-イル) エトキシ} フェニル} プロパンアミド  
 2-エトキシ-3- {4- {3- (4-メチル-7-オキソ-1, 4-ジアゼパン-1-イル) プロピル} フェニル} プロパンアミド  
 2-エトキシ-3- {4- {3- (4-ベンジル-7-オキソ-1, 4-ジアゼパン-1-イル) プロピル} フェニル} プロパンアミド  
 2-イソプロポキシ-3- {4- {3- (4-エチル-7-オキソ-1, 4-ジアゼパン-1-イル) プロピル} フェニル} プロパンアミド  
 2-エチルチオ-3- {4- {2- (4-メチル-7-オキソ-1, 4-ジアゼパン-1-イル) エトキシ} フェニル} プロパンアミド  
 2-エチルアミノ-3- {4- {2- (4-メチル-7-オキソ-1, 4-ジアゼパン-1-イル) エトキシ} フェニル} プロパンアミド  
 N1, 2-ジメチル-3- {4- {2- (4-メチル-7-オキソ-1, 4-ジアゼパン-1-イル) エトキシ} フェニル} -2-エトキシプロパンアミド  
 2-エトキシ-3- {4- {2- (7-オキソ-4-フェニル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) エトキシ} フェニル} プロパンアミド  
 2-エトキシ-3- {4- {2- (4-メチル-7-オキソ-1, 4-ジアゼパン-1-イル) エトキシ} フェニル} プロパン酸エチル  
 2-エチルチオ-3- {4- {2- (4-メチル-7-オキソ-1, 4-ジアゼパン-1-イル) エトキシ} フェニル} プロパン酸メチル  
 2-エトキシ-3- {4- {2- (4-メチル-7-オキソ-1, 4-ジアゼパン-1-イル) エトキシ} フェニル} プロパン酸  
 2-エトキシ-3- {4- {3- (4-メチル-7-オキソ-1, 4-ジアゼパン-1-イル) プロピル} フェニル} プロパン酸  
 2-エトキシ-3- {4- {3- (4-ベンジル-7-オキソ-1, 4-ジアゼパン-1-イル) プロピル} フェニル} プロパン酸  
 2-イソプロポキシ-3- {4- {3- (4-エチル-7-オキソ-1, 4-ジアゼパン-1-イル) プロピル}

ル} フェニル} プロパン酸  
 2-エチルチオ-3- {4- {2- (4-メチル-7-オキソ-1, 4-ジアゼパン-1-イル) エトキシ} フェニル} プロパン酸  
 2-エチルアミノ-3- {4- {2- (4-メチル-7-オキソ-1, 4-ジアゼパン-1-イル) エトキシ} フェニル} プロパン酸  
 2-エトキシ-2-メチル-3- {4- {2- (4-メチル-7-オキソ-1, 4-ジアゼパン-1-イル) エトキシ} フェニル} プロパン酸  
 2-エトキシ-3- {4- {2- (7-オキソ-4-フェニル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) エトキシ} フェニル} プロパン酸  
 【0140】 2-イソプロピルチオ-3- {4- {2- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル) エトキシ} フェニル} プロパノヒドロキサム酸  
 2-エチルアミノ-3- {4- {2- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル) エトキシ} フェニル} プロパノヒドロキサム酸  
 2-プロポキシ-3- {4- {2- (4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズオキサジン-3-イル) エトキシ} フェニル} プロパノヒドロキサム酸  
 2-プロピルチオ-3- {4- {2- (4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズオキサジン-3-イル) エトキシ} フェニル} プロパノヒドロキサム酸  
 2-エトキシ-3- {4- {2- (4-オキソ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル) エトキシ} フェニル} プロパノヒドロキサム酸  
 2-プロポキシ-3- {4- {2- (4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズチアジン-3-イル) エトキシ} フェニル} プロパノヒドロキサム酸  
 2-エトキシ-3- {4- {2- (1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル) エトキシ} フェニル} プロパノヒドロキサム酸  
 2-イソプロポキシ-3- {4- {2- (4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-3-イル) エトキシ} フェニル} プロパノヒドロキサム酸  
 2-エトキシカルボニル-2-メトキシ-3- {4- {2- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル) エトキシ} フェニル} プロパンアミド  
 N-メチル-2-エトキシ-2-エトキシカルボニル-3- {4- {2- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル) エトキシ} フェニル} プロパンアミド  
 2-プロポキシ-3- {4- {2- (4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズオキサジン-3-イル) エトキシ} ベンジル} マロンアミド  
 2-メトキシ-3- {4- {2- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル) エトキシ} ベンジル}

ル} マロン酸ジメチル  
 2-プロピルチオ-3-{4-[2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-3-イル)エトキシ]ベンジル} マロン酸ジエチル  
 2-エトキシ-3-{4-[2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-3-イル)エトキシ]ベンジル} マロン酸ジエチル  
 2-エトキシカルボニル-2-メトキシ-3-{4-[2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-3-イル)エトキシ]フェニル} プロパンアミド  
 N-メチル-2-エトキシ-2-エトキシカルボニル-3-{4-[2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-3-イル)エトキシ]フェニル} プロパンアミド  
 2-エトキシカルボニル-2-イソプロポキシ-3-{4-[2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-3-イル)エトキシ]フェニル} プロパンアミド  
 2-エトキシ-3-{4-[2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-3-イル)エトキシ]ベンジル} マロン酸ジエチル  
 2-エトキシカルボニル-2-メトキシ-3-{4-[2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-3-イル)エトキシ]フェニル} プロパンアミド  
 2-エトキシ-3-{4-[2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-3-イル)エトキシ]ベンジル} マロンアミド  
 N-メチル-2-エトキシ-2-エトキシカルボニル-3-{4-[2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-3-イル)エトキシ]フェニル} プロパンアミド  
 【0141】 2-エトキシカルボニル-2-イソプロポキシ-3-{4-[2-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)エトキシ]フェニル} プロパンアミド

2-エトキシ-3-{4-[2-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)エトキシ]ベンジル} マロン酸ジエチル  
 2-エトキシ-3-{4-[2-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)エトキシ]ベンジル} マロンアミド  
 N-メチル-2-エトキシ-2-エトキシカルボニル-3-{4-[2-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)エトキシ]フェニル} プロパンアミド

#### 【0142】試験例1

糖尿病モデルマウスにおける血糖低下作用

本発明の $\alpha$ -置換フェニルプロピオン酸誘導体(1)を用い、インスリン非依存性糖尿病(NIDDM)のモデルマウスにおける活性評価試験を行った。なお、比較化合物としてはピオグリタゾンを使用した。

(試験方法)被検動物としてdb/dbマウス(クレア社;7~9週齢の雌性を1週間予備飼育し、血糖値が300mg/dl以上のものを一群4~5匹にて使用)を用い、これに所定量の本発明化合物又は比較化合物を0.5%CMC-ナトリウム水溶液に懸濁して1日1回計4日間経口投与した。最終投与の18~24時間後、各被検動物から採血し、簡易型血糖測定装置メディエース(テルモ社製)で血糖値を測定した(測定値)。一方、0.5%CMC-ナトリウム水溶液のみを投与したマウス群(コントロール群)についても同様に血糖値を測定した(対照値)。本発明化合物及び比較化合物の血糖値から、下記式によりそれぞれの血糖低下率を算出した。この結果を下記の表に示す。

#### 【0143】

【数1】 低下率(%) = [(対照値 - 測定値) / (対照値)] × 100

#### 【0144】

#### 【表21】

化合物	投与量 (mg/kg/day)	血糖低下率 (%)	化合物	投与量 (mg/kg/day)	血糖低下率 (%)
1A	50	73	1W	50	50
1B	20	43	1X	50	60
1J	20	73	1AA	20	48
1K	50	69	1AR	20	38
1N	50	72	1BC	10	50
1O	50	42	1BI	20	52
1P	50	66	1BS	20	60
1Q	50	49	ピオグリタゾン	20	26
1T	50	53	ピオグリタゾン	50	44

【0145】 表の結果から、本発明化合物は優れた血糖

低下作用を示すことが明らかとなった。

【0146】

【発明の効果】本発明化合物（1）は優れた血糖低下作

用、脂質低下作用を有するものであり、糖尿病、高脂血症、肥満症等の予防又は治療剤として有用である。

フロン：ページの続き

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>

識別記号

F I

A 6 1 K 31/50

A 6 1 K 31/50

31/505

31/505

31/52

6 0 1

31/52

6 0 1

31/535

6 0 2

31/535

6 0 2

31/55

31/55

C 0 7 D 217/24

C 0 7 D 217/24

237/32

237/32

239/88

239/88

239/96

239/96

243/08

5 0 5

243/08

5 0 5

253/04

253/04

265/22

265/22

265/26

265/26

401/04

2 3 7

401/04

2 3 7

473/04

473/04

(72)発明者 石井 二三夫

(72)発明者 本田 晴義

宮城県仙台市青葉区子平町 3-15-106

千葉県印旛郡富里町根木名1049-8

(72)発明者 佐藤 進

千葉県成田市玉造 6-15-5